

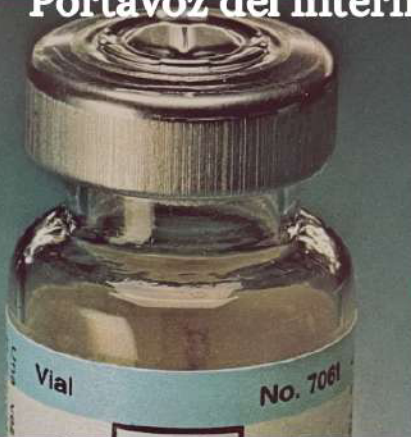
la fragilidad capilar y...

LIOFILIZAT

Máximo tropismo broncopulmon

CLINICA

Portavoz del internado de la Facultad de Medicina de Valladolid
desde 1987
2025- núm. 30



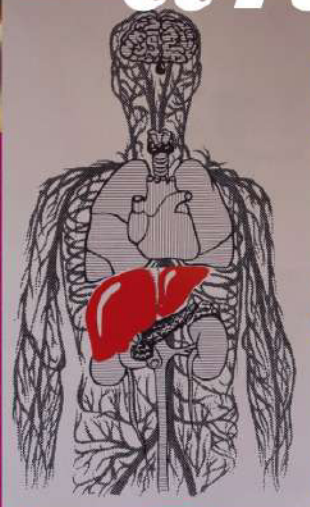
ACICLINA

2025

edición

30º aniversario

antiba
frente a germen
gram+ y gram-



altas
concentra-
ciones
pulmonares
por vía oral

2
cápsula
cada
8
horas

UVa



Academia de Alumnos Internos
Facultad de Medicina Universidad de Valladolid



Academia de
Alumnos Internos



Revista Clínica



Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

EDICIONES
Universidad
Valladolid

Ediciones UVA

REVISTA CLÍNICA

Número 30, 2025

Revista anual editada por la Academia de Alumnos Internos de la Facultad de Medicina de Valladolid desde 1897, cuyo objetivo es divulgar los conocimientos científicos de las Ciencias de la salud a través de la difusión de artículos académicos originales, impulsando el uso del método científico, los principios de la investigación y promoviendo la intervención de la comunidad universitaria en su enseñanza. A través de su publicación se pretende alcanzar al extenso público de estudiantes y profesionales de Ciencias de la Salud. Esta revista admite aportaciones de todos los ámbitos de la medicina, desde la parte más clínica hasta la investigadora. Asimismo, se expone el trabajo de la Academia de Alumnos Internos. La *Revista Clínica* sigue un protocolo de normas de publicación y una revisión por pares doble ciego, custodiando tanto el director como el equipo editorial la calidad de los artículos escogidos y finalmente publicados.

Presidente de la Academia

Dr. Jorge Sanz Porras

Director

Víctor Mínguez Velasco

Comité Editorial

D. Ángel Ugarte (AAII Área de Fisiología)

D. Javier Sánchez (AAII Área de Medicina Legal)

D. Rodrigo Zapata (AAII Área de Genética)

D. Víctor Mínguez (AAII Área de Fisiología)

Ilustración de portada

Dra. Irene Martín de Prado

(Exalumna Interna)

Comité Científico:

- Investigación básica/preclínica
 - o Dra. Asunción Rocher Martín. Catedrática de Fisiología. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.
- Investigación clínica y práctica médica:
 - o Dra. Ana Campano García. Facultativo Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.
 - o Dra. Irene Cebrián Ruiz. Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médica de Urgencias. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.
 - o Dr. Luis Corral Gudino. Facultativo Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.
 - o Dr. Carlos Imaz Roncero. Facultativo Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Prof. Asociado Facultad de Medicina de Valladolid, España.
 - o Dr. Jesús Peña López. Facultativo Especialista en Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. España.
 - o Dra. Carmen M.ª Reillo Sánchez. Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

- Alumnos Internos del Comité Editorial

AVALADO:



La revista "Clínica" cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Educación Médica desde 2025

Academia de Alumnos Internos. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid
Avda. Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid. E-mail: revista.clinica@uva.es

CLINICA, núm. 30 (2025): 1
ISSN: 2530-643X



Curso 2024-2025

JORGE SANZ PORRAS

Presidente de la Academia de Alumnos Internos.

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Recibido: 01/10/2024

Aceptado: 30/12/2024

Correspondencia: jsanzpo22@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.2-3>

Ilustres miembros de la mesa y estimados profesores y compañeros, antes de comenzar esta intervención, me gustaría agradecerles en nombre de toda la Academia de Alumnos Internos su presencia en este día tan especial para nuestra Facultad, y para los asistentes a este Acto.

En primer lugar, me presento: mi nombre es Jorge Sanz Porras, y tengo el honor de estar hoy aquí representando a la Academia y aprovechando este espacio que con gran amabilidad me han concedido para poder dedicarles unas palabras. Intentaré ser lo más breve y conciso posible, pero no prometo nada; ya que esos dos adjetivos no suelo aplicarlos frecuentemente.

Quisiera felicitar una vez más a todos los homenajeados en el día de hoy, que con gran esmero y dedicación han ejercido esta profesión tan bonita, tan especial, tan única, tan dura y tan terriblemente compleja como es la Medicina. Gracias por tantas horas de sus vidas, por tantos pacientes, por tantos avances, por tantos alumnos, y por todos estos años al pie del cañón para con las personas, aun cuando la historia nos ha arrojado situaciones tan crueles y dolorosas como la reciente Pandemia de la Covid-19. Gracias, de todo corazón, por velar por nuestra salud y bienestar, aun cuando muchas veces ustedes carecieron de ellos; y por ser un referente para las generaciones que les han seguido y han escogido el mismo camino. Les deseo que en esta nueva etapa les sobre la felicidad y las ganas de disfrutar de todo lo que han ido cultivando a lo largo de sus vidas. También quiero felicitar a todos los profesores y personal de administración y servicios que han formado parte de esta Facultad en los últimos 25 años; sin ustedes, el día a día que acontece entre estos muros no sería posible, y nunca está de más recordarlo. Enhorabuena por su esfuerzo y dedicación.

Asimismo, me gustaría agradecer a todos los demás presentes por acudir a celebrar con nosotros un día muy especial también para la Academia de Alumnos Internos. Si dirigen la vista hacia atrás, podrán ver a los nuevos integrantes que, siguiendo una larguísima tradición que hoy cumple 127 años, han decidido dar un paso adelante en su formación. Compañeros que quieren ser mejores profesionales y personas, y que comparten la inquietud del saber; esa pequeña chispa que, bien oxigenada, prende y aviva las ganas de conocer, entender y ser más y mejores, para con uno mismo y para con los demás. Es posible que aún ellos no lo sepan, o no sean del todo conscientes, pero esta “pequeña decisión” les va a abrir un mundo nuevo de posibilidades, grandes compañeros y maestros que han sido son y serán parte de ellos para el resto de sus vidas.

Sin vosotros todo esto carecería de sentido. Una vez alguien dijo la siguiente frase: *“el trabajo en equipo es la habilidad para trabajar juntos hacia una visión común. Es el combustible que permite a las personas comunes obtener resultados extraordinarios”*. Y sinceramente creo que, si esta Academia ha logrado sobrevivir a tantas guerras, huelgas, periodos de crisis económica, epidemias y pandemias desde 1897;

es debido al esfuerzo y dedicación que cada uno de los que nos han precedido hasta el día de hoy han invertido en entregarnos un proyecto tan único y especial como es el que tenemos en Valladolid.

Si conocéis a estudiantes de otras facultades, podéis preguntarles si ellos disponen de algo similar. Es un auténtico regalo, y es muy importante que les devolvamos el favor a nuestros predecesores manteniendo y mejorando lo que nos han legado. En vosotros deposito la voluntad y el apoyo de toda la Academia para ello, una mirada al futuro que presagio emocionante y llena de nuevos retos. Pero... ¿por qué digo todo esto? Para los que no lo sepan, en los últimos años la Academia ha iniciado un proceso de innovación y adaptación paralelo a los cambios que de forma orgánica han ido teniendo lugar en esta Facultad con más de 600 años de historia. Tras la incorporación de Logopedia a la Academia hace ya 5 años, en el último año dos nuevos grados se han sumado a nuestra pequeña gran asociación: Biomedicina y Terapias Avanzadas, e Ingeniería Biomédica; cuyos primeros miembros se encuentran hoy aquí presentes en la que espero que sea la primera de muchas veces que nos acompañen en este acto. Gracias por confiar en nosotros; sois uno de los principales motivos por los cuales estamos hoy aquí celebrando, y por los que merece la pena luchar siempre por este proyecto.

Y a mi Junta... poco puedo deciros que no sepáis ya. Sois el eje central que permite que todo funcione, y también sois una de las principales razones por las que puedo estar hoy aquí compartiendo con todos los presentes nuestra alegría, y nuestros logros y pequeñas victorias. Gracias, gracias de verdad por vuestro compromiso, dedicación, y verdadera pasión y entusiasmo para con lo que hacéis y queréis conseguir. Veníamos de unos años muy duros, donde la Academia estuvo a punto de desaparecer; pero gracias a todo el trabajo que hemos recogido de la Junta del año pasado, sumado a todo lo que estamos consiguiendo con el trabajo de esta, empiezo a pensar que en los próximos años nuestra Academia volverá a ser lo que fue y lo que es. Os auguro un futuro brillante.

Como han podido comprobar, a pesar de mi intención de acortar este discurso lo máximo posible, las palabras son mi debilidad y mi maldición. Les diría que me quiten el micrófono antes de que esto se extienda demasiado, pero como soy consciente de ello, simplemente me quiero despedir de todos ustedes destacando la gran pasión y el agradecimiento que siento por la Academia. Yo entré directamente como numerario en octubre de 2022, hace ya 2 añitos; con mucho miedo, mucha inseguridad, mucha incertidumbre y muchas dudas sobre qué es lo que estaba haciendo exactamente allí. Me sentía como un infiltrado entre mis compañeros, sin saber muy bien que esperar o si esto se me daría bien, o si sería un auténtico negado para la Medicina Clínica y en la primera guardia tendría que dejar hasta la carrera por falta de talento. Sin embargo, todos y cada uno de los AAl con los que he tenido la suerte de compartir camino me transmitieron sus conocimientos, sus inquietudes, sus certezas, y su buen hacer y ganas por dedicarse a esto. Todos y cada uno de ellos me fueron forjando, y me han dotado de una gran parte de lo que soy hoy como futuro facultativo, y lo que seré cuando finalmente pueda portar con orgullo el título de médico. Llevaré a esta Academia Decana como insignia hasta el día que en me jubile, y no tenga más que a mis nietos para darles la tabarra sobre esa asociación que me dio el empujón que necesitaba para saber que sí podía y sí quería dedicarme a esto.

Y ahora sí, de verdad, termino dándoos oficialmente la Bienvenida a todos los nuevos integrantes de esta gran familia, espero que podáis disfrutar y aprender tanto como yo lo he hecho. ¡Feliz día de San Lucas, y feliz vida!

Jorge Sanz Porras
Presidente de la Academia de Alumnos Internos
Facultad de Medicina de Valladolid



Control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo i mediante el uso de glucometrías y parámetros de red.

Glycemic control of patients with diabetes mellitus type i by using glycometrics and network parameters

Juan Encinas Muñoz¹, Jesús Poza Crespo^{2,3,4,5}, Carlos Gómez Peña^{2,3,4}, Gonzalo Díaz Soto⁶

¹ Alumno Interno, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España

² Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBioVall), Valladolid, España

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁵ IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁶ Médico adjunto, Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Valladolid, España

Recibido: 15/06/2025

Aceptado: 18/08/2025

Correspondencia: juan.encinas@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.4-15>

RESUMEN: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que hay una destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Para evitar la aparición de complicaciones, es necesario que los pacientes diabéticos presenten un buen control glucémico. En este contexto, son esenciales los conceptos de variabilidad glucémica (VG) y reserva pancreática. La primera se puede describir por medio de numerosos parámetros, pero ninguno se ha establecido como *gold standard*, de tal forma que en la clínica se sigue empleando el coeficiente de variación (CV). La segunda viene caracterizada por el nivel de péptido C, que se emplea como biomarcador. Para poder correlacionar ambos conceptos y dar una visión global del control del paciente diabético, se ha realizado un análisis de correlaciones por medio de redes de asociación. Mediante este estudio, se establecen los principales clústeres de parámetros de VG, así como las correlaciones más fuertes con variables relacionadas con el péptido C. Aunque se aprecia la presencia de diversos grupos de variables referidos a los diferentes aspectos de la VG, todas ellas comparten una gran cantidad de información. En cuanto a las correlaciones con el nivel de péptido C, se observan niveles de asociación significativos con diversas variables, pero ninguno con demasiada fuerza. En cualquier caso, las redes de asociación se presentan como una herramienta imprescindible para determinar el control glucémico del paciente.

ABSTRACT: Diabetes mellitus type 1 is a chronic disease that is characterized by an autoimmune destruction of pancreatic β cells. To avoid complications, diabetic patients need to have a good glycemic control. On this context, glycemic variability and pancreatic reserve are essential concepts. The former can be described with several parameters, but there is no gold standard. Thus, the variation coefficient is the one that is used in the clinic. The latter is characterized by C peptide, which is used as a biomarker. To correlate both concepts and envision the global control of a diabetic patient, a correlation analysis has been done using association networks. With this study, the main clusters of glycemic variability parameters have been established, as well as the strongest correlations between them and variables related to C peptide. Despite of the presence of several groups of parameters referred to the different aspects of glycemic variability, all variables share much information. Regarding the correlations with the C peptide, there are association values that are significant, but none of them has a high strength. In any case, association networks are presented as an essential tool to determine the glycemic control of a patient.

PALABRAS CLAVE: Control glucémico, péptido C, redes de asociación, variabilidad glucémica

KEYWORDS: Association networks, C peptide, glycemic control, glycemic variability

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que hay una alteración de la homeostasis de la glucosa, manifestada comúnmente como hiperglucemia. En la mayor parte de los casos, es causada por la destrucción autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, que impide la correcta secreción de la insulina (1). Este tipo de diabetes inmunomediada suele aparecer ante la presencia de ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA), aunque existe una larga lista de factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales (2). Aunque la presencia de hiperglucemia es el principal signo de diabetes en un paciente, la patología rara vez es identificada por este, sino que más bien su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas asociados a la hiperglucemia. Entre ellos, los más comunes son poliuria, polidipsia y pérdida de peso (3). Por ello, en el momento del diagnóstico la enfermedad suele estar bastante avanzada y es muy común que los pacientes presenten condiciones de riesgo como la cetoacidosis diabética (4).

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes con DM1 presentan un tratamiento crónico basado en la inyección de bolos de insulina. Estos permiten regular los niveles de glucosa en sangre, ya que el páncreas de los pacientes diabéticos no es capaz de secretar la insulina necesaria para realizar esta función (5). De hecho, es esencial que sean capaces de mantener un nivel fisiológico de glucemia, puesto que períodos prolongados y continuados de hiperglucemia pueden dar lugar a diversas complicaciones microvasculares, principalmente nefropatía, retinopatía y neuropatía (4). También pueden aparecer complicaciones macrovasculares, como enfermedades cerebrales, enfermedad coronaria y enfermedades de las arterias periféricas, que son consecuencia de la arteriosclerosis.

Para evitar la aparición de las diferentes complicaciones, es imprescindible que el paciente presente un buen control glucémico. Se entiende por control glucémico el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre en un rango fisiológico, además de la minimización de las oscilaciones en las curvas de glucemia. Esto se consigue gracias a la monitorización de la glucemia, que se realiza tradicionalmente por medio de glucometros. No obstante, estos aparatos requieren de una punción capilar para tomar las muestras de glucemia, por lo que se han sustituido por sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) (6). Estos sistemas incluyen un sensor subcutáneo que realiza lecturas periódicas de la glucosa intersticial del paciente. Después, toda esta información es observada en un lector, tanto por parte del paciente como del médico. Uno de los sistemas más utilizados es FreeStyle Libre v2 (desarrollado por Abbott Diabetes), sistema usado por los pacientes incluidos en este estudio (7).

Dentro de la interfaz de los sistemas de CGM existen diversas métricas que nos permiten determinar el control glucémico del paciente. Especial interés presentan las métricas de variabilidad glucémica (VG), donde la que principalmente se incluye es el denominado coeficiente de variación (CV). Este descriptor está claramente relacionado con otras métricas más clásicas, como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que se refiere al porcentaje de hemoglobina unida a glucosa presente en la sangre (8). En este contexto, podemos definir la VG como las fluctuaciones de las curvas de glucemia entre máximos y mínimos. Se han planteado a nivel de investigación una gran infinidad de métricas de VG que miden diferentes aspectos de esta. Sin embargo, ninguna de ellas se ha establecido como métrica *gold standard*, de tal forma que el CV se mantiene como el principal descriptor de la VG. Otro concepto relacionado con el control glucémico es la reserva pancreática, que se refiere al porcentaje de células β funcionantes que son capaces de segregar insulina en el paciente diabético (9). Una medida habitual para cuantificar esto es el nivel de péptido C en sangre, que es un péptido que se libera junto a la insulina, pero que tiene una vida media más elevada (10).

Por este motivo, es un excelente biomarcador de la reserva pancreática y, en consecuencia, nos da una idea del control glucémico del paciente. Por ello, es una medida esencial para entender el efecto de la terapia con insulina en los pacientes diabéticos.

2. OBJETIVO

En los últimos años, se han estudiado un gran número de parámetros de VG, pero ninguno parece caracterizar completamente el estado de los pacientes diabéticos. En este estudio, se ha hecho una recopilación de todas estas métricas y, como reflejo del control glucémico, se presenta el nivel de péptido C en sangre. En base a esto, el objetivo del estudio es **determinar cuáles son los parámetros de variabilidad glucémica que aportan más información con respecto al control glucémico del paciente diabético**. Para realizar un correcto abordaje del problema, se va a llevar a cabo un análisis exploratorio de las correlaciones entre todas las variables. Esto puede ser útil a nivel clínico, puesto que, si se consigue caracterizar el control glucémico del paciente en base a variables analíticas, se pueden ajustar más correctamente las dosis empleadas en la insulino terapia.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3. 1. Sujetos

Para llevar a cabo este estudio, se ha recogido una base de datos formada por pacientes con DM1 de al menos dos años de evolución del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Esta base de datos está compuesta por 212 sujetos, de los que 143 son adultos y 69 son pediátricos. En función del nivel de péptido C, podemos clasificar a los pacientes en dos grupos: aquellos con péptido C detectable (> 0.1 ng/mL) y los que tienen un péptido C indetectable (< 0.1 ng/mL) (11). Los pacientes con péptido C detectable presentan un nivel de péptido C promedio de 0.36 ± 0.17 ng/mL; mientras que los que tienen péptido C indetectable tienen un nivel de péptido C promedio de 0.02 ± 0.01 ng/mL. Además, del total de la base de datos hay 56 pacientes que presentan varias medidas de péptido C, que varían entre dos y cuatro según el paciente. Aparte del nivel de péptido C de cada paciente, se ha tomado el valor de HbA1c en el mismo instante en que se midió el nivel de péptido C. Todas estas variables se han extraído a partir del programa Jimena IV de SACYL (Sanidad de Castilla y León) y Modulab, que es el gestor analítico.

3. 2. Extracción de características

Los valores de glucosa intersticial fueron detectados cada 15 minutos por el sensor FreeStyle Libre. Estos datos fueron descargados posteriormente de la plataforma online Libreview, que está conectada con los sensores. A partir de las curvas de glucosa, se han extraído diversos parámetros de VG, tanto los que se han planteado desde el punto de vista clínico como algunos parámetros no lineales derivados del análisis de series temporales complejas. Para el cálculo, se ha tomado una ventana temporal de 2 semanas lo más cercana posible a la(s) medida(s) del péptido C, ya que se ha visto que este período resume bastante bien el control del paciente en los 3 meses anteriores, que equivale al mismo período de tiempo que la medida reflejada por la HbA1c (12). La implementación de todos los parámetros se ha realizado en MATLAB®.

Las características más sencillas, que son calculadas por Libreview, hacen referencia al tiempo que permanece el paciente en diversos rangos de glucemia. La denominada euglucemia, que se encuentra en el intervalo 70-180 mg/dL, se engloba dentro del tiempo en rango (*TIR*), cuyo valor ideal debe ser $>70\%$ (13). Por debajo de 70 mg/dL tenemos el tiempo de hipoglucemia, que se divide en tiempo por debajo de

rango nivel 1 (*TBR1*), entre 54 mg/dL y 70 mg/dL, y tiempo por debajo de rango nivel 2 (*TBR2*), <54 mg/dL. Por otro lado, el tiempo de hiperglucemia hace referencia al rango por encima de 180 mg/dL, que también se separa en dos: tiempo por encima de rango nivel 1 (*TAR1*), entre 180 mg/dL y 250 mg/dL, y tiempo por encima de rango nivel 2 (*TAR2*), >250 mg/dL. En los últimos años, ha surgido otro rango más estricto que el *TIR*, el denominado tiempo en rango estrecho (*TITR*), que solo incluye desde 70 mg/dL hasta 140 mg/dL. En un paciente con un buen control, su valor ideal debe ser >50% (14). Adicionalmente, también se ha extraído la diferencia entre el *TIR* y el *TITR*, que se ha denominado tiempo fuera del rango estrecho (*TOTR*). A partir de los diferentes rangos, se propone el índice de riesgo glucémico (*GRI*) como un descriptor del control glucémico del paciente (15). Este se calcula a partir de la carga de hipoglucemia (*Chypo*) y de hiperglucemia (*Chyper*), que dan más peso a los valores extremos <54 mg/dL y >250 mg/dL sobre valores más cercanos al *TIR*.

Parámetros también muy utilizados son medidas de dispersión clásicas, como la desviación estándar (*SD*), el rango intercuartil (*IQR*) y el coeficiente de variación (*CV*) (8,16). No obstante, existen medidas de dispersión algo más complejas, como la amplitud media de excursiones de glucosa (*MAGE*), en la que se realiza una media ponderada de las excursiones de glucosa, definidas como las diferencias entre máximos y mínimos de las curvas de glucosa (16). De manera similar se calcula la amplitud máxima de excursiones de glucosa (*LAGE*), en la que en vez de hacer un promedio se toma la excursión de mayor magnitud. Otra medida que, junto a *MAGE* y *SD*, mide la dispersión de los valores de glucosa, es la media de diferencias diarias (*MODD*). Esta calcula el promedio de diferencias entre muestras que se tomaron a la misma hora en días consecutivos, de tal forma que, al contrario que *SD* y *MAGE*, mide la variabilidad interdiaria (16). Similar a *MODD* es la red de solapamiento continua de acción glucémica (*CONGA*), que calcula la desviación típica de diferentes versiones de grano grueso en las que las muestras de glucosa están separadas un tiempo específico *n*. Aunque *n* suele tomar valores de 1h, 2h, 4h o 12h en estudios previos (16), en este se han tomado 96 valores equiespaciados desde 15 min hasta 24h.

También tenemos índices de riesgo de hipoglucemia (índice de baja glucosa en sangre, *LBGI*) y de hiperglucemia (índice de alta glucosa en sangre, *HBGI*), que se basan en una transformación logarítmica de la señal de glucosa (16). Basados en ellos, también se pueden calcular parámetros como el promedio de ratio de riesgos diarios (*ADRR*) y el índice de control glucémico (*IGC*) (8). *ADRR* suma el valor menor y mayor de la transformación logarítmica de cada día y calcula el promedio para el total de días. *IGC* es más sencillo, y simplemente es la suma de *LBGI* y *HBGI*. Un poco más sencillos que *LBGI* y *HBGI* son el mínimo de glucemia (*MinGly*) y el máximo de glucemia (*MaxGly*), que también miden el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia, respectivamente. También se pueden combinar *SD* y la media de glucemia en un único índice, el índice *J* (*J*), que se ve afectado tanto por la dispersión de los valores de glucosa como por la presencia de hiperglucemia (16).

Por último, hay un par de parámetros que tienen en cuenta la frecuencia de los eventos adversos, que son el porcentaje de variabilidad glucémica (*GVP*) y el cambio de glucosa absoluta media por unidad de tiempo (*MAG*) (17). *GVP* compara la distancia entre dos puntos de glucosa consecutivos y la distancia en línea recta. Por su parte, *MAG* es la suma de las diferencias entre muestras consecutivas de glucosa, dividida entre el intervalo temporal bajo estudio.

Como medidas de análisis no lineal, se implementaron la dimensión fractal (*DF*), la medida de tendencia central (*CTM*) y la complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*). Como estimación de la *DF* se ha escogido la dimensión fractal de Higuchi, donde se busca determinar la pendiente formada entre *CONGA* y su factor de escala, *n*, ambos en escala logarítmica (18). A partir de aquí, cada vez que nos refiramos a *CONGA*, vamos a hablar de esta estimación de la *DF* a partir del parámetro de VG. La *CTM* es una medida de variabilidad,

en la que se calcula el número de puntos que caen dentro de una circunferencia de radio r en un gráfico de diferencias de segundo orden (19). Para determinar el valor óptimo del hiperparámetro r , se hizo un análisis exploratorio en una ventana de 0 a 200 y se escogió el valor que presentaba un p -valor más pequeño devuelto por el test U de Mann-Whitney entre sujetos con y sin reserva pancreática; esto nos ofreció un valor óptimo de $r = 6.5$. Por último, LZC es una medida de complejidad, que cuantifica el número de patrones diferentes observados en la señal bajo estudio, normalizados por el número de muestras (20).

Además, podemos añadir una serie de medidas relacionadas con la evolución del nivel de péptido C, que en principio decrece con el tiempo en los pacientes diabéticos. Así, se han incluido la variación global de péptido C ($VarC$), la variación promedio mensual de péptido C ($VarMonth$), la variación parcial de péptido C a los 6-18 meses ($Var1$) y la variación parcial de péptido C a los 18-30 meses ($Var2$). Todas ellas están normalizadas por el valor basal de péptido C, que es la primera medida de péptido C que se ha tomado de cada paciente.

3. 3. Redes de asociación

Para poder analizar en conjunto la gran cantidad de variables presentes vamos a llevar a cabo un estudio de correlaciones. En este contexto, son útiles las redes de asociación, que son una clase de redes en las que los nodos representan a diferentes variables y los enlaces entre ellos reflejan la correlación que existe entre cada par de variables (21). Esta herramienta es muy útil cuando trabajamos con variables heterogéneas, lo que es muy habitual en el ámbito biomédico. De hecho, ya han sido aplicadas en otros campos distintos de la endocrinología, como son la psicología, la psicopatología y el análisis del sueño (22–24). En nuestro estudio, las redes de asociación han sido generadas con la librería ‘qgraph’ de R (25). En ella, los valores de asociación directamente proporcionales se observan en verde, mientras que los inversamente proporcionales se encuentran en rojo. Además, cuanto mayor es la fuerza de una correlación entre variables, más grueso será el enlace que las une en la red. Este valor de correlación viene dado por el coeficiente de correlación de Pearson. También cabe mencionar que se pueden establecer umbrales, de tal forma que solo se observan las correlaciones que superan dicho umbral. Para saber cuál es el umbral más adecuado que solo nos muestre las correlaciones estables, se usan los gráficos de estabilidad (26).

4. RESULTADOS

Los principales resultados del estudio se basan en la observación de las redes de asociación, en las que se han establecido los umbrales en base a los gráficos de estabilidad. Primeramente, se plantea la red de asociación con todos los parámetros de VG. De acuerdo con los gráficos de estabilidad, las correlaciones por encima de ± 0.2 son estables, pero se ha establecido el umbral en 0.5 para poder identificar con más facilidad los clústeres de variables. La red con un umbral de 0.5 se puede observar en la Figura 1 y los diferentes clústeres observados, así como aquellas variables que quedan más desconectadas del resto de parámetros, quedan resumidos en la Tabla 1.

A continuación, se observa la red de asociación que, aparte de los parámetros de VG, incluye la variable dicotómica ‘isReserve’ (isR). Esta variable vale 0 en caso de que el paciente presente un nivel de péptido C indetectable (< 0.1 ng/mL) y 1 si es detectable (> 0.1 ng/mL). Así, podemos observar los parámetros que presentan más correlación con el concepto de reserva pancreática. En este caso, también se observa que las correlaciones son estables por encima de ± 0.2 con el gráfico de estabilidad, así que el umbral usado para generar la red es 0.2.

La red se observa en la Figura 2 y, en ella, se identifican diversas variables que presentan correlaciones superiores a 0.2 con la variable isR. De hecho, hay seis variables con correlaciones más fuertes de 0.3: *CV*, *IGC*, *SD*, *CTM*, *IQR* y *GRI*, como se observa en la Tabla 2.

Clúster	Variables incluidas
Hipoglucemia	<i>TBR2</i> , <i>TBR1</i> , <i>CHypo</i> , <i>LBGI</i> , <i>MinGly</i>
Oscilaciones de glucosa	<i>MAGE</i> , <i>LAGE</i> , <i>MAG</i> , <i>GVP</i> , <i>MaxGly</i>
Hiperglucemia, dispersión de glucosa y control/riesgo glucémico	<i>TAR1</i> , <i>TAR2</i> , <i>CHyper</i> , <i>HBGI</i> , <i>SD</i> , <i>IQR</i> , <i>MODD</i> , <i>IGC</i> , <i>GRI</i> , <i>TIR</i> , <i>TITR</i> , <i>ADRR</i> , <i>J</i>
Parámetros inconexos	<i>CV</i> , <i>HbA1c</i> , <i>TOTR</i> , <i>CONGA</i> , <i>CTM</i> , <i>LZC</i>

Tabla 1. Resumen de la agrupación de los parámetros de VG en los diferentes clústeres.

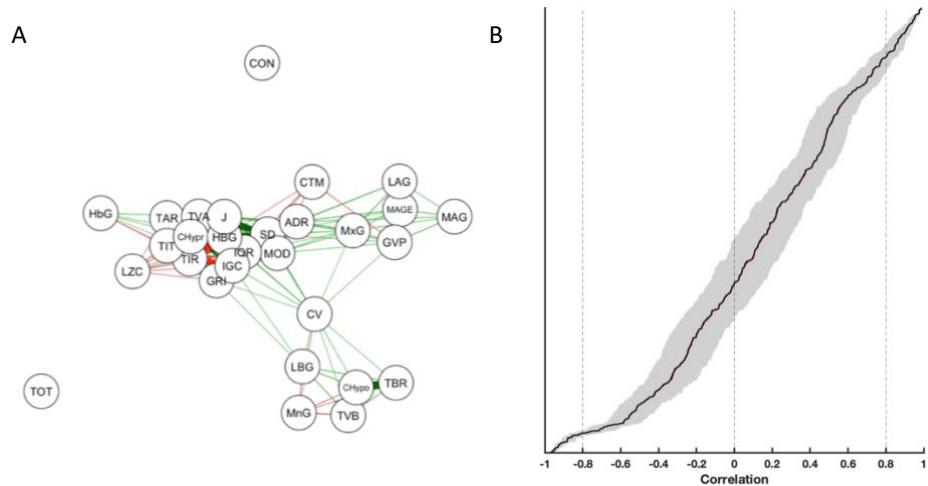


Figura 1. (A) Red de asociación con un umbral de 0.5 que incluye todos los parámetros de VG. (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red de asociación de los parámetros de VG.

Por último, se presenta una red de asociación con los parámetros de variabilidad glucémica, el nivel basal de péptido C (*Cpp*) y las diferentes variables de variación del péptido C: *VarC*, *VarMonth*, *Var1* y *Var2*. El gráfico de estabilidad nos indica que las correlaciones estables deben ser iguales o superiores a ± 0.35 , de tal forma que 0.35 será el umbral utilizado. En la red observada en la Figura 3 podemos observar que las variables de variación de péptido C no presentan correlaciones significativas con ningún parámetro de VG; mientras que el *Cpp* sí presenta correlaciones más fuertes que 0.35. De hecho, hay seis variables con correlaciones superiores a 0.5 con el *Cpp*: *MODD*, *CV*, *IQR*, *IGC*, *SD* y *LBGI*, que quedan resumidas en la Tabla 2.

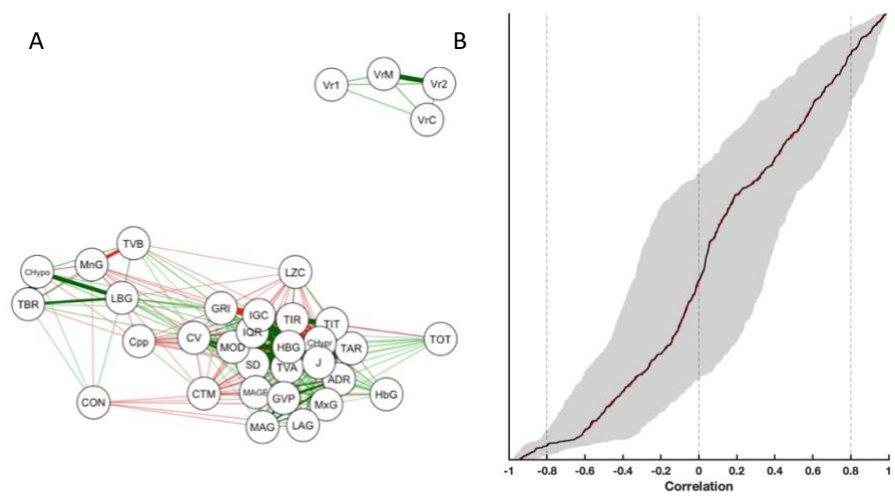


Figura 2. (A) Red de asociación con umbral de 0.2, que incluye los parámetros de VG y la variable dicotómica ‘isReserve’ (*isR*). (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red con parámetros de VG e *isR*.

	<i>CV</i>	<i>IGC</i>	<i>SD</i>	<i>CTM</i>	<i>IQR</i>	<i>GRI</i>
<i>isR</i>	-0.342	-0.340	-0.337	0.328	-0.321	-0.306
	<i>MODD</i>	<i>CV</i>	<i>IQR</i>	<i>IGC</i>	<i>SD</i>	<i>LBGI</i>
<i>Cpp</i>	-0.612	-0.572	-0.571	-0.534	-0.516	-0.504

Tabla 2. Correlaciones más fuertes de los parámetros de VG con la variable ‘isReserve’ (*isR*) y el valor basal de péptido C (*Cpp*), en orden de magnitud decreciente.

5. DISCUSIÓN

Podemos observar que los clústeres observados en la red de asociación de la Figura 1 se correlacionan con diferentes aspectos que tienen relación con la variabilidad glucémica. Un primer clúster incluye medidas que cuantifican el tiempo de hipoglucemia (*TBR1*, *TBR2*) o el riesgo de eventos de hipoglucemia (*LBGI*, *CHypo*, *MinGly*). El segundo clúster está conformado por diversas métricas que reflejan las oscilaciones de la curva de glucosa, ya sea en referencia a un valor basal (*MAGE*, *LAGE*), de manera absoluta (*MaxGly*) o normalizado por el intervalo temporal (*GVP*, *MAG*). El tercer clúster presenta métricas de hiperglucemia y de control glucémico. Al igual que las métricas de hipoglucemia, las de hiperglucemia cuantifican el tiempo de hiperglucemia (*TAR1*, *TAR2*) o el riesgo de eventos de hiperglucemia (*HBGI*, *CHyper*). En cuanto al resto, se incluyen diversos índices de riesgo glucémico (*ADRR*, *IGC*, *GRI*, *J*), algunos índices de control glucémico muy habituales en la clínica (*TIR*, *TITR*) y medidas de dispersión clásicas (*SD*, *IQR*). Entre los parámetros que no pertenecen a ningún clúster se encuentran *CTM*, *LZC* y *CONGA*, de tal forma que podemos decir que aquellas métricas derivadas del análisis no lineal aportan información complementaria a las medidas clínicas.

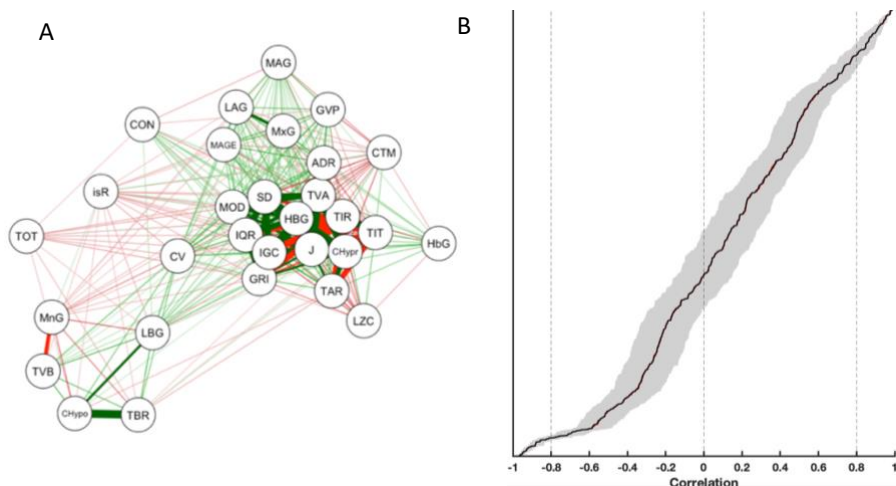


Figura 3. (A) Red de asociación con umbral de 0.35, que incluye los parámetros de VG, el nivel basal de péptido C (*Cp*) y las medidas de variación del péptido C (*VarC*, *VarMonth*, *Var1* y *Var2*). (B) Gráfico de estabilidad asociado a la red con parámetros de VG, *Cp* y medidas de variación del péptido C.

Muchas de las correlaciones encontradas en las redes de asociación ya se observan en estudios previos. Es el caso de *TIR* e *IQR*, entre los que se aprecia una correlación negativa en el estudio de Tokutsu et al. (27). Aquí, se observa como los pacientes presentan un mejor control glucémico, dado por un mayor porcentaje de tiempo dentro del rango diana de glucosa, cuanto menor es la dispersión de sus valores. En cambio, otros parámetros como *CV* y *LBGI* tienen una elevada correlación con el tiempo de hipoglucemia (*TBR1* y *TBR2*), como se observa en el estudio de El-Laboudi et al (28). Esto se puede apreciar claramente en la red de asociación. Aunque con relación al tiempo de hiperglucemia se han hecho menos análisis porque se trata de una condición menos grave que la hipoglucemia, un estudio de Pérez-López et al. determina que *GRI* presenta una elevada correlación con parámetros como *HbA1c*, *SD*, *TAR2* y *TBR2* (29). No obstante, *HbA1c* en nuestra red de asociación aparece más desconectado del cúmulo de parámetros que engloba a *GRI*, *TAR2* y *SD*. Lo mismo ocurre con *TBR2*, que no queda conectado de manera directa con *GRI*, aunque este sí presenta cierta asociación con los parámetros de hipoglucemia incluidos en este clúster. En cualquier caso, la mayoría de las correlaciones estudiadas hasta el momento son de parámetros de VG con medidas clínicas (que también son descriptores de la VG) que son más interpretables desde el punto de vista médico, como el *TIR*, el tiempo de hipoglucemia o la *HbA1c*. Por tanto, el foco está en conseguir una mayor interpretabilidad de los parámetros más complejos que permita asemejarlos a aquellos que manejan los médicos en la práctica habitual.

Aunque en referencia a las correlaciones con el péptido C no hay muchos estudios, los pocos que se han realizado se incluyen en la revisión de Breyton et al. (8). Esta menciona estudios previos en los que se observan correlaciones significativas entre el nivel de péptido C y parámetros clásicos de VG, como *SD*, *CV*, *MAGE* y *MODD*, en la mayor parte de casos inversamente proporcionales. La fortaleza de esta asociación queda corroborada en nuestro estudio, excepto en el caso de *MAGE*, y además se localizan otras correlaciones significativas con variable como *IQR*, *IGC*, *CTM* y *GRI*. Al igual que en estudios anteriores, la mayoría de las correlaciones entre los parámetros de VG y el péptido C son siempre negativas. Esto es porque, en principio, si el paciente tiene un mayor nivel de péptido C, es capaz de segregar su propia

insulina todavía, de tal forma que su control glucémico será mejor y su VG disminuye. En cambio, con *CTM* la correlación es positiva, ya que esta métrica funciona a la inversa: cuanto mayor sea su valor, menor variabilidad presenta el paciente. El hecho de que aparezca como una de las que presentan mayor correlación con el péptido C nos indica que la dimensionalidad añadida por las métricas de análisis no lineal no es solo complementaria, sino esencial para entender el estado metabólico del paciente.

Así, este estudio plantea un análisis exploratorio de correlaciones a nivel global. Esto se realiza de manera visual gracias a las redes de asociación, al contrario que estudios anteriores, que llevan a cabo correlaciones por pares (8). No obstante, se toma como un estimador del control glucémico el nivel de péptido C, que se trata de una medida que no es del todo exacta. Esto es porque es necesario hacerla en unas condiciones de ayuno por parte del paciente y a primera hora de la mañana, puesto que depende de los ritmos circadianos. En la fase analítica, la variabilidad biológica de la muestra va a depender en gran medida de los métodos analíticos empleados en cada laboratorio. En el caso concreto del péptido C, su concentración se puede ver reducida falsamente en presencia del complejo biotina-estreptavidina, muy utilizado en los inmunoensayos de los laboratorios clínicos. Y a todo ello se suma que puede haber fallos posteriores a la realización de la analítica de sangre (10). También existen otros parámetros de VG que no se han incluido en este estudio, bien por la imposibilidad de su cálculo debido a la falta de información, como el inicio y duración de los picos posprandiales, o porque no se localizaron en la búsqueda bibliográfica inicial (8,28).

A pesar de las limitaciones existentes, un análisis basado en redes de asociación puede ser útil para establecer clústeres de forma más cuantitativa, gracias al empleo de medidas de modularidad y de centralidad (30). También sería interesante incluir una mayor cantidad de medidas en el estudio, para lo que es necesario incluir datos de factores externos, como la ingesta de comidas. Por tanto, sería pertinente un estudio más controlado en una muestra de pacientes en los que se registre la hora de las comidas y la cantidad de carbohidratos ingeridos, de tal forma que sea posible caracterizar los picos posprandiales de los pacientes. En consecuencia, se podría conseguir un análisis más exhaustivo que diese pie a la generación de algún modelo predictivo de la evolución del nivel de péptido C en base a parámetros de VG. Este tipo de modelos pueden ser de gran utilidad en la clínica, ya que se ha observado que pacientes con un péptido C elevado están mucho mejor controlados que aquellos con niveles bajos de esta molécula. Por tanto, si somos capaces de estimar que nivel de péptido C va a tener un paciente en el futuro, el endocrinólogo puede estimar en torno a qué momento empeorará el control glucémico del paciente y así establecer un tratamiento más personalizado para cada uno de ellos.

6. CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que, aunque existen parámetros correlacionados de forma significativa con el nivel de péptido C, la mayoría de estas correlaciones no son muy elevadas. Además, muchas características comparten gran cantidad de información entre sí, a pesar de que cada parámetro refleja diferentes aspectos de la VG, como oscilaciones en las curvas de glucemia, presencia de eventos extremos o duración de estos eventos. En el contexto del control glucémico, las redes de asociación se han presentado como una herramienta útil y que aporta una gran cantidad de información. Estas permiten visualizar de forma agregada todas las variables implicadas en el problema. Por tanto, nos pueden ayudar a observar relaciones complejas que con un análisis bivariado podrían pasar desapercibidas.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES

En este trabajo se han analizado datos de pacientes con DM1 del HCUV. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid (PI-24-463-C). Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con nuestra participación en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Mar 30;3(1):17016.
2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*. 2018 Jan;7(1):R38–46.
3. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005 Jun;6(2):75–8.
4. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics in Review*. 2013 May 1;34(5):203–15.
5. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MdA, Hannan MdA, Uddin, MdJ, Pang M-G. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jun 15;22(12):6403.
6. Marks BE, Williams KM, Sherwood JS, Putman MS. Practical aspects of diabetes technology use: Continuous glucose monitors, insulin pumps, and automated insulin delivery systems. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2022 Mar;27:100282.
7. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clinical Diabetes*. 2018 Apr 1;36(2):203–4.
8. Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, Vinoy S, Nazare JA. CGMS and Glycemic Variability, Relevance in Clinical Research to Evaluate Interventions in T2D, a Literature Review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021 Sep 9;12.
9. Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, Rickels MR. Pancreatic islet reserve in type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021 Jul 6;1495(1):40–54.
10. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2017 Jun 8;8(3):475–87.
11. Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, Ylescupidez A, Nadeau KJ, Hao W, Clements MA, Sherr JL, Pratley RE, Hannon TS, Shah VN, Miller KM, Greenbaum CJ, T1D Exchange β -Cell Function Study Group. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Mar 3;130(4):1850–62.

12. Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA, Wilson DM, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, Ruedy KJ, Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Optimal Sampling Intervals to Assess Long-Term Glycemic Control Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011 Mar;13(3):351–8.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle 3rd FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
14. Bahillo-Curieses P, Fernández Velasco P, Pérez-López P, Vidueira Martínez AM, Nieto de la Marca M de la O, Díaz-Soto G. Utility of time in tight range (TITR) in evaluating metabolic control in pediatric and adult patients with type 1 diabetes in treatment with advanced hybrid closed-loop systems. *Endocrine*. 2024 May 30;86(2):539–545.
15. Díaz-Soto G, Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Nieto de la Marca M de la O, Delgado E, del Amo S, de Luis D, Bahillo-Curieses P. Glycemia Risk Index Assessment in a Pediatric and Adult Patient Cohort with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2024 Sep 16;18(5):1063–9.
16. Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, Timar B. How to Measure Glycemic Variability? A Literature Review. *Medicina (Buenos Aires)*. 2023 Dec 28;60(1):61.
17. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018 Jun;20(S2):S25–S215.
18. Armonaitė K, Conti L, Olejarczyk E, Tecchio F. Insights on neural signal analysis with Higuchi fractal dimension. *Communications in Applied and Industrial Mathematics*. 2024 Oct 1;15(2):17–27.
19. Salankar N, Qaisar SM, Pławiak P, Tadeusiewicz R, Hammad M. EEG based alcoholism detection by oscillatory modes decomposition second order difference plots and machine learning. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2022 Jan;42(1):173–86.
20. Borowska M. Multiscale Permutation Lempel–Ziv Complexity Measure for Biomedical Signal Analysis: Interpretation and Application to Focal EEG Signals. *Entropy*. 2021 Jun 29;23(7):832.
21. Ramos-Fernández G, Boyer D, Aureli F, Vick LG. Association networks in spider monkeys (*Ateles geoffroyi*). *Behavioral Ecology and Sociobiology*. 2009 May 2;63(7):999–1013.
22. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017 Feb 26;16(1):5–13.
23. Gutiérrez-Tobal GC, Gomez-Pilar J, Kheirandish-Goza L, Martín-Montero A, Poza J, Álvarez D, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Pediatric Sleep Apnea: The Overnight Electroencephalogram as a Phenotypic Biomarker. *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Nov 3;15:644697.

24. Jimeno N, Gomez-Pilar J, Poza J, Hornero R, Vogeley K, Meisenzahl E, Haidl T, Rosen M, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. Main Symptomatic Treatment Targets in Suspected and Early Psychosis: New Insights from Network Analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2020 Jul 8;46(4):884–95.
25. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ, Schmittmann VD, Borsboom D. qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*. 2012;48(4).
26. Rejas Llamera A. Desarrollo de una herramienta basada en redes de asociación para caracterizar la actividad neuronal en la migraña. 2023 [cited 2025 Jul 7]; Available from: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/61349>
27. Tokutsu A, Okada Y, Mita T, Torimoto K, Wakasugi S, Katakami N, Yoshii H, Uryu K, Nishida K, Arao T, Tanaka Y, Goshō M, Shimomura I, Watada H. Relationship between blood glucose variability in ambulatory glucose profile and standardized continuous glucose monitoring metrics: Subanalysis of a prospective cohort study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2022 Jan 28;24(1):82–93.
28. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016 Dec;18(12):806–12.
29. Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Bahillo-Curieses P, de Luis D, Díaz-Soto G. Impact of glucose variability on the assessment of the glycemia risk index (GRI) and classic glycemic metrics. *Endocrine*. 2023 Sep 11;82(3):560–8.
30. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010 Sep;52(3):1059–69.



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ed
Uva
EDICIONES
Universidad
Valladolid

INSPIRA: diseño de un sistema de ayuda en simulación clínica INSPIRA: design of a support system for clinical simulation

Daniel Ferrero Heredero^{1,2}, David Rabanillo González^{1,2}, Sara Cruz Adrados^{2,3}, Miguel Ángel Castro Villamor^{4,5,6}, Víctor Rodríguez González^{6,7,8}, Jesús Poza Crespo^{6,7,8,9}, Francisco Martín Rodríguez^{4,5,6}

¹Estudiante de 4º del Grado en Ingeniería Biomédica. Universidad de Valladolid.

²Alumno Interno Numerario de Ingeniería Biomédica. Área de Simulación Clínica Avanzada. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

³Laboratorio de Procesado de Imagen. E.T.S.I. Telecomunicación. Universidad de Valladolid.

⁴Dpto. Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

⁵Centro de Simulación Clínica Avanzada. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

⁶Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBioVALL).

⁷Grupo de Ingeniería Biomédica, Dpto. Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática. E.T.S.I. Telecomunicación. Universidad de Valladolid.

⁸Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

⁹Instituto de Investigación en Matemáticas (IMUVA). Universidad de Valladolid.

Recibido: 15/07/2025

Aceptado: 30/08/2025

Correspondencia: ferreroherederodani@gmail.com

DOI: <https://www.doi.org/10.24197/cl.30.2025.16-24>

RESUMEN: La simulación clínica de alta fidelidad, dentro del ámbito de la simulación clínica, es una herramienta educativa esencial donde el alumno obtiene habilidades profesionales de gran relevancia; sin embargo, supone una fuente considerable de estrés negativo, sobre todo cuando se tratan algoritmos complejos como el manejo del paciente politraumatizado con el protocolo XABCDE. Por ello, en este artículo se presenta el desarrollo de la aplicación INSPIRA (*INtegrated Simulation Platform for Immersive Response & Assistance*) para guiar al alumnado durante las simulaciones clínicas de atención a pacientes politraumatizados. Los resultados obtenidos en el desarrollo de la aplicación sugieren que es una herramienta con gran potencial en la simulación clínica de alta fidelidad; además, INSPIRA puede ayudar a una mejora del aprendizaje en simulación y a contribuir a una reducción del nivel de estrés en los alumnos.

ABSTRACT: High-fidelity clinical simulation is an area within clinical simulation that serves as an essential educational tool, thanks to which the student obtains key professional abilities; however, its use is associated with a significant negative stress, especially when complex therapeutic algorithms are considered such as the XABCDE primary assessment protocol for medical simulation in polytrauma patient management. To tackle this issue, in this study it is presented the INSPIRA (*INtegrated Simulation Platform for Immersive Response & Assistance*) application to guide students during simulations in polytrauma patient management. The results obtained from the application's design suggest that INSPIRA holds great potential for enhancing high-fidelity clinical simulation; moreover, INSPIRA may contribute to improved learning outcomes and help to reduce stress levels among students in simulation.

PALABRAS CLAVE: simulación clínica, aplicación, estrés, aprendizaje

KEYWORDS: clinical simulation, application, stress, learning

1. INTRODUCCIÓN

La simulación clínica es una técnica educativa esencial que recrea situaciones y entornos representativos de eventos clínicos reales con fines de aprendizaje, práctica y evaluación. En la educación sanitaria, la formación práctica en situaciones reales es fundamental para poder aplicar los conocimientos teóricos adquiridos y para desarrollar habilidades transversales. No obstante, el elevado número de estudiantes en los centros sanitarios dificulta su participación. Además, hay ciertos contextos sanitarios en los que es complicado aprender de forma práctica sin comprometer la seguridad del paciente o del alumno. Es por ello que la simulación clínica, y en concreto la de alta fidelidad, está adquiriendo una gran importancia. Esta permite recrear escenarios clínicos altamente realistas, replicando con precisión reacciones, interacciones y respuestas fisiológicas y farmacológicas propias de un escenario real. En este contexto, la Universidad de Valladolid (UVA) cuenta con el Centro de Simulación Clínica Avanzada (CSCA) desde 2021.

La labor del CSCA de la UVA es fundamental para la formación de los alumnos. Sin embargo, a pesar de su valor formativo intrínseco, las sesiones de simulación de alta fidelidad representan en ocasiones una fuente de estrés negativo para los estudiantes (1,2). Un ejemplo muy claro es el manejo del paciente politraumatizado, que se ha de llevar a cabo mediante el protocolo XABCDE (3). En estos escenarios en los que cada minuto es esencial, el estudiante muchas veces sufre una sobrecarga cognitiva y posterior bloqueo mental durante el desarrollo del caso (4). Como consecuencia, olvida seguir los protocolos conocidos y toma decisiones incorrectas. Todo esto está asociado con la respuesta que tiene el estudiante al estrés agudo al que está sometido en la simulación y que se debe principalmente a la complejidad de los casos a los que se enfrenta y al sentimiento de estar siendo constantemente evaluado (5,6). Aunque niveles moderados de estrés son beneficiosos para mejorar la atención y la consolidación de la memoria, niveles excesivos pueden sobrecargar al individuo (4,7). Esto se traduce en bloqueos cognitivos y una disminución en la capacidad de tomar decisiones, con el consiguiente impacto en su aprendizaje. En el propio CSCA de la UVA se ha observado cómo los alumnos sufren bloqueos cognitivos que comprometen el objetivo formativo. Debido a esto, se han llevado a cabo varios estudios para medir la activación simpática generada durante estas sesiones a través de variables bioquímicas y medidas pupilométricas (8,9).

Ante esta problemática de cómo el estrés agudo interfiere negativamente con el aprendizaje en las sesiones de simulación clínica avanzada, desde la Academia de Alumnos Internos de Medicina se ha desarrollado una aplicación que busca servir de guía estructurada durante las simulaciones. De este modo se pretende reducir la sobrecarga cognitiva y los niveles de estrés de los estudiantes. La aplicación desarrollada se denomina INSPIRA (*INtegrated Simulation Platform for Immersive Response & Assistance*). En esta primera etapa se ha desarrollado un módulo específico para el manejo del paciente politraumatizado basado en el protocolo XABCDE. En el presente artículo, se presenta el diseño de la aplicación INSPIRA y, en concreto, del módulo XABCDE.

2. OBJETIVO

En base a lo expuesto anteriormente, se plantea como hipótesis de trabajo que *el uso de aplicaciones guía en simulación clínica permite mejorar los resultados y reducir el nivel de estrés asociado*. Para validar esta hipótesis, establecemos como objetivo principal (OP) de este trabajo **diseñar una aplicación guía para la resolución de casos clínicos de pacientes simulados**. Para lograrlo se plantean una serie de objetivos específicos:

- (OE1) Desarrollar una aplicación modular, escalable y fácil de utilizar en sesiones de simulación clínica.
- (OE2) Diseñar un módulo específico que sirva de guía del protocolo XABCDE.
- (OE3) Integrar un método de generación de informes automático en la aplicación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. 1. Materiales.

Para el diseño de la aplicación, se ha utilizado el entorno de desarrollo React, combinando los lenguajes de programación JavaScript, CSS, HTML y Python. La decisión de utilizar estos lenguajes de programación se ha realizado basándose en que son lenguajes de desarrollo *web*, lo que permite un manejo de la aplicación desde cualquier dispositivo independientemente de su sistema operativo. La aplicación final está alojada en un servidor perteneciente al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, cuyo acceso viene dado a través del entorno Flask y se encuentra disponible a través del siguiente enlace (<https://gib.tel.uva.es/simmed/>).

3. 2. Métodos.

INSPIRA es una plataforma diseñada con el objetivo de ser un soporte *software* de la simulación clínica de alta fidelidad. La aplicación debe ser escalable, por lo que se ha seguido un diseño modular, conformado por un módulo de inicio, un módulo con información acerca del CSCA de la UVa y un conjunto de módulos de simulación clínica, que pueden ser simuladores de casos clínicos o herramientas de ayuda para la simulación clínica. En este trabajo, se ha abordado el diseño de un primer módulo de simulación clínica que pretende ser una guía del procedimiento XABCDE en la atención de pacientes simulados politraumatizados. La atención de los politraumatismos se lleva a cabo a través del protocolo secuencial XABCDE, cuyo objetivo es la detección y tratamiento de todas aquellas las lesiones que suponen un riesgo vital en el menor tiempo posible (3). En dicho protocolo se deben completar adecuadamente las siguientes fases para una evaluación correcta del paciente: exanguinación (X), vía aérea (A), ventilación (B), circulación (C), deficiencia neurológica (D), y, finalmente, entorno y exposición (E).

El diseño del módulo XABCDE de INSPIRA está primariamente orientado a que los usuarios puedan realizar un seguimiento de los pasos previamente mencionados utilizando una interfaz visual e intuitiva, donde se hace uso de códigos de colores y alertas automáticas para prevenir posibles errores o alertar de la necesidad de centrar la atención en ciertos aspectos o técnicas durante la valoración. Dicho módulo se encuentra dividido en seis secciones, correspondiendo cada una a las fases del protocolo XABCDE. En cada sección se realizan preguntas, se plantean diferentes opciones y se solicita la introducción de parámetros con el objetivo de simular de forma fiable el modo de llevar a cabo el protocolo. Los diferentes apartados dentro de cada fase han sido generados siguiendo fielmente el procedimiento descrito en el programa de educación en soporte vital de trauma prehospitalario desarrollado por la Asociación Nacional de Técnicos en Emergencias Médicas y el Comité para el Trauma del Colegio Americano de Cirujanos (3). Es de notar que ha sido adaptado y modificado a la práctica en la simulación clínica en estudiantes del Grado en Medicina, atendiendo a la retroalimentación recibida por profesionales de la salud expertos en el área (10). Además de poder realizar el seguimiento del protocolo XABCDE, el usuario tiene la posibilidad de modificar ciertos aspectos de la simulación mediante una configuración, donde, entre otras cosas, se puede añadir el uso de un cronómetro para medir el tiempo empleado.

Dada la naturaleza de la aplicación como herramienta de soporte, requiere la selección de, al menos, una casilla en cada apartado dentro de cada sección para poder pasar a la siguiente; de esta manera, se asegura que el usuario no se salta ningún paso del protocolo. Dada la diferencia entre cada fase, la arquitectura de la herramienta varía de forma adaptativa, aunque el diseño general se mantiene y el código de colores indica de forma constante si el paciente simulado muestra un estado favorable (color verde) o desfavorable (color rojo). Adicionalmente, como se ha mencionado anteriormente, cuando hay apartados dentro de una sección que requieren especial atención o cuidado en la respuesta, aparecen mensajes de advertencia ocupando la pantalla para llamar la atención del usuario y lograr dirigir la atención hacia dicho aspecto. De la misma manera, en caso de haber técnicas relacionadas con dichos apartados, se incluyen recordatorios visuales en forma de esquemas, para así complementar la información con retroalimentación visual que puede ayudar al usuario a relacionar apartados en específico con técnicas concretas. Dada la complejidad de algunos apartados en la selección de opciones, se ha incorporado un sistema de reglas lógicas tras la selección y cumplimentación de la información en las diferentes casillas. Estas reglas están basadas en la eliminación de opciones sin sentido patológico en caso de considerar ciertos valores (p.ej., si la vía aérea se encuentra abierta, no aparece el desplegable que guía el procedimiento de apertura y valoración de la misma); esto ayuda a reducir la cantidad de tiempo dedicada a la aplicación durante la simulación, ya que el usuario no accederá a dichos apartados y, como consecuencia, centra su atención únicamente en aquellos que son posibles.

De manera general, la lógica inherente a la evaluación de los diferentes apartados dentro de cada una de las fases del protocolo sigue un esquema de árbol de decisión, de forma que va guiando al usuario atendiendo a las opciones ya seleccionadas anteriormente. Adicionalmente, cuando el usuario cumplimenta por completo una fase, ésta se torna de color rojo o verde dependiendo de si las opciones seleccionadas y valores introducidos indican que el paciente no ha recibido daño en esa fase en específico o de si, en caso contrario, ha sufrido algún tipo de percance. Este código de colores permite que el usuario tenga una visión global del estado del paciente, pudiendo identificar de forma clara y rápida posibles errores. Tras la realización completa del protocolo, se ha introducido una funcionalidad adicional que permite la generación de un informe con las opciones señaladas y valores introducidos en cada una de las secciones del módulo XABCDE. Dicho informe proporciona una retroalimentación clara y rápida, permitiendo una comparación con el desempeño ideal y una corrección de errores de forma clara y productiva.

4. RESULTADOS

A continuación, mostramos los principales resultados del diseño de la aplicación INSPIRA, que se pueden resumir en:

- El menú principal de la aplicación (Figura 1)
- El menú de configuración del módulo XABCDE (Figura 2)
- Las secciones del módulo XABCDE (Figura 3)
- Una sección abierta, en este caso la sección D, Deficiencia Neurológica (Figura 4)
- El informe de la simulación (Figura 5)



Figura 1. Menú principal de la aplicación INSPIRA con el desplegable de acceso a los módulos de simulación.



Figura 2. Menú de configuración para el módulo XABCDE con la opción de cronómetro activada y la opción de ayudas desactivada.



Figura 3. Secciones X, A y B del módulo XABCDE con estados del paciente simulado desfavorable (rojo), favorable (verde) y sin evaluar (gris).

D

Deficiencia Neurológica

1. Escala Coma Glasgow

Apertura Ocular

AusenteAl dolorAl sonidoEspontánea

Respuesta Verbal

No hay RespuestaSonidos IncomprensiblesPalabras Inapropiadas

Conversación ConfusaOrientado (nombre/lugar/fecha)

Respuesta Motora

No hay ReacciónRespuesta en ExtensiónFlexión anormal

Retirada ante dolorLocaliza el dolorObedece órdenes

Valor Coma Glasgow

Calcular

El valor del coma de Glasgow es: 13

2. Exploración pupilar

Reactividad a la luz

SÍNO

Apertura Ocular

Ojo Derecho

MiosisNormalMidriasis

Ojo Izquierdo

MiosisNormalMidriasis

Valorar Simetría Pupilar

Valorar

Isocoria aparente

Siguiente

Fin de la simulación

Figura 4. Sección D (Deficiencia Neurológica) mostrando el valor del coma de Glasgow y el resultado de la exploración pupilar.

convencional; y, por otro, reducir los tiempos de *debriefing*, ayudando a centrar la discusión con los estudiantes. Además, estudios previos han demostrado que niveles de estrés excesivos afectan negativamente a la toma de decisiones, incapacitando a los estudiantes para la correcta resolución del caso clínico que se les propone. No obstante, si dicho nivel de estrés es moderado, el estudiante ve potenciadas sus capacidades cognitivas como respuesta del sistema nervioso simpático, impactando positivamente en el desarrollo de la simulación (8,11). Por ello, INSPIRA es una herramienta que, gracias a la guía que proporciona, puede mejorar el aprendizaje en la simulación a costa de evitar que el nivel de estrés sufrido por el estudiante alcance niveles excesivos.

Sin embargo, INSPIRA es una aplicación de reciente desarrollo que aún no ha sido probada por estudiantes del Grado de Medicina en sesiones de simulación clínica. Esto se traduce en que no se ha demostrado su utilidad para mejorar el aprendizaje en simulación y evitar niveles excesivos de estrés durante esta. Asimismo, la aplicación se encuentra limitada actualmente a la ayuda en la resolución de casos clínicos de atención a pacientes politraumatizados, lo que la hace funcional únicamente en simulaciones muy específicas.

De cara al futuro, se espera poder validar la eficacia de la aplicación en los estudiantes del Grado de Medicina. Para ello, se puede llegar a plantear un estudio clínico en el que se midan de forma objetiva los niveles de estrés de los alumnos al utilizar la herramienta frente a no usarla. Cada estudiante podría enfrentarse a dos casos distintos, resolviendo uno de ellos con el apoyo de la aplicación y otro sin ella. De esta forma, cabría esperar diferencias en cada individuo entre las dos sesiones, y se podría así validar sólidamente el impacto de INSPIRA en la experiencia y en el aprendizaje. También se prevé que la aplicación pueda evolucionar hacia un soporte más amplio de distintos tipos de simulaciones clínicas, o que adquiriera nuevas funcionalidades. Asimismo, dado a la rápida incorporación de la inteligencia artificial en el sector de la educación, se considera que su integración en futuras versiones podría ayudar a dar un *feedback* automático y más personalizado a cada alumno basándose en su desempeño en las sesiones. De esta forma, se facilitará la adaptación de la experiencia de aprendizaje a cada alumno. Esto potenciaría significativamente el valor educativo de la aplicación y su utilidad como herramienta innovadora en la formación médica.

Actualmente, INSPIRA se presenta como un aspecto novedoso en el campo de la simulación clínica, dado que actualmente no existen aplicaciones orientadas a guiar a los estudiantes durante una sesión de simulación clínica. Además, se trata de una aplicación accesible desde cualquier sistema operativo, lo que permite su integración ágil en dispositivos móviles, *tablets* o portátiles que se puedan utilizar en simulación. Todo ello hace que INSPIRA posea un gran potencial en simulación clínica, centrándose siempre en mejorar la experiencia para el alumnado que se somete a la resolución de casos clínicos.

6. CONCLUSIONES

En base a los resultados expuestos y discutidos previamente, podemos concluir que la aplicación **INSPIRA está diseñada para guiar correctamente al alumno en la atención a pacientes simulados politraumatizados**. A su vez, INSPIRA es una aplicación escalable, útil, fácil de usar y con gran potencial. Por ello, estudios futuros tratarán de evaluar su utilidad en simulación clínica, en calidad de ganancia de aprendizaje, y su capacidad de transmitir tranquilidad y reducir el estrés en los alumnos que llevan a cabo la simulación clínica con ayuda de INSPIRA. Por otro lado, dada la escalabilidad del sistema diseñado, en futuros desarrollos se generarán nuevos módulos que sirvan de ayuda en simulación (p.ej., atlas anatómicos interactivos o procedimientos quirúrgicos estandarizados), así como simulaciones virtuales completas (p.ej., generación mediante *large language models*, LLMs, de pacientes simulados).

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbadoro P, Brunzini A, Dolcini J, et al. Stress Responses in High-Fidelity Simulation and Standard Simulation Training Among Medical Students. *BMC Med Educ.* 2023;23(1):116.
2. Mathobela T, Stein C, Vincent-Lambert C, Whittaker AC. The Effect of Assessor Visibility on Student Stress and Anxiety in Emergency Care Simulation Assessments. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):1043.
3. National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT). PHTLS: soporte vital de trauma prehospitalario. 9th ed. Jones & Bartlett Learning. México: Intersistemas; 2020.
4. Betson J, Fein EC, Long D, Horrocks P. Too Stressed to Think? A Scoping Review of the Literature for Healthcare Educators Utilising High Acuity Clinical Scenarios. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):990.
5. Groot F, Jonker G, Rinia M, Ten Cate O, Hoff RG. Simulation at the Frontier of the Zone of Proximal Development: A Test in Acute Care for Inexperienced Learners. *Acad Med.* 2020;95(7):1098-1105.
6. Drake G, Skaltsa N, Kalia K, et al. "My Skills Are Going to Be Exposed" - Anxiety, Meaning and Professional Identity During Simulation-Based Learning in Medical Students: A Mixed Method Study. *PloS One.* 2025;20(7):e0327306.
7. Bartlett RS, Bruecker S, Eccleston B. High-fidelity simulation improves long-term knowledge of clinical swallow evaluation. *Am J Speech Lang Pathol.* 2021;30(2):673–686.
8. Martín-Sánchez R, Castro Villamor M, Rabanales-Soto J, Otero de la Torre S, Martínez Fernández FT, Sánchez Soberón I, et al. Threshold-anxiety in medical students performing a prehospital high-fidelity clinical simulation: Randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2025;94:103–109.
9. Martín-Rodríguez F, Martín-Sánchez R, del Pozo Vegas C, Lopez-Izquierdo R, Martín-Conty JL, Silva Alvarado E, et al. Pupilometer efficacy in monitoring anxiety in undergraduate medical students during high-fidelity clinical simulation. *Sci Rep.* 2025;15(1):10032.
10. Martín Rodríguez F, Delgado Benito JF, Castro Villamor MA. Soporte vital avanzado prehospitalario: código Politrauma. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2024. (Manuales y textos universitarios. Medicina; 60).
11. Wemm SE, Wulfert E. Effects of Acute Stress on Decision Making. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2017;42(1):1–12.



Revisión sistemática sobre el impacto del ingreso hospitalario en el deterioro funcional de la población de edad avanzada. importancia del papel de la Enfermería

Systematic review on the impact of hospital admission on functional decline in the elderly population. importance of the role of nursing

Irene Llorente Urueña^{1,2}, Elena Olea^{1,3}

¹Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain.

²Hospital Universitario Río Hortega, 47012 Valladolid, Spain

³ Unidad de Excelencia Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC, 47005 Valladolid, Spain

Recibido: 25/07/2025

Aceptado: 29/08/2025

Correspondencia: irene29llorente@gmail.com

DOI: <https://www.doi.org/10.24197/cl.30.2025.25-39>

Introducción: La población de edad avanzada tiene un papel importante en el proceso demográfico de nuestro país, el aumento de la esperanza de vida va unido a un aumento del gasto público. A medida que la población envejece, las patologías crónicas aumentan y se correlacionan con pérdida de independencia y disminución de la capacidad para realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Se han desarrollado estudios, que ponen de manifiesto el efecto positivo que supone ingresar en una Unidad geriátrica de agudos mejorando su estado funcional y su movilidad.

Objetivo: Analizar la evidencia existente acerca de la relación entre el deterioro funcional y la hospitalización de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Metodología: Se ha realizado una revisión sistemática, utilizando Pubmed, Scielo y Dialnet para la búsqueda y PRISMA y STROBE para evaluar la evidencia científica de los artículos.

Resultados: Se seleccionaron 19 estudios para su análisis. Las principales complicaciones durante la hospitalización en pacientes de edad avanzada son: la aparición de mayor dependencia, mayor riesgo de caídas, pérdida de movilidad y mayor fragilidad. Las Unidades de Cuidados de Agudos para pacientes geriátricos suponen una mejora de su capacidad funcional al alta. Las enfermeras intervienen en los factores modificables, desarrollando unos cuidados especializados dentro de un equipo multidisciplinar.

Conclusiones: Se confirma la relación existente entre el ingreso hospitalario de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y el empeoramiento de su capacidad funcional y su independencia y la importancia de la enfermera en el cuidado de estos pacientes.

Introduction: The elderly population plays an important role in the demographic process of our country. The increase in life expectancy is linked to a rise in public spending. As the population ages, chronic conditions become more prevalent and are correlated with loss of independence and reduced ability to perform basic and instrumental activities of daily living. Studies have shown the positive impact of admission to an acute geriatric unit, improving functional status and mobility.

Objectives: To analyze the existing evidence on the relationship between functional decline and hospitalization in the elderly patient population (≥ 65 years).

Methods: A systematic review has been conducted using Pubmed, Scielo and Dialnet for the search, and PRISMA and STROBE to evaluate the scientific evidence of the articles.

Results: 19 studies were obtained for analysis. The main complications during hospitalization in elderly patients include increased dependency, higher risk of falls, loss of mobility, and greater frailty. Acute Care Units for geriatric patients contribute to the improvement of their functional capacity upon discharge. Nurses play a key role in addressing modifiable factors, providing specialized care within a multidisciplinary team.

Conclusion: The existing relationship between hospitalization of elderly patients (≥ 65 years old) and the deterioration of their functional capacity and independence is confirmed, as well as the importance of nurses in the care of these patients.

PALABRAS CLAVE: "deterioro funcional", "Unidades de Cuidados Agudos de geriatría", "factores de riesgo modificables", "ABVD", "AIVD"	KEYWORDS: "functional impairment", "Acute Care Units for elderly", "modifiable risk factors", "ADLs", "IADLs"
--	---

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Durante años se ha estado estudiando el proceso demográfico en España y se ha observado que el envejecimiento se produce de manera intensa pero más tardía que en otros países europeos. En España la población de una edad superior a 65 años supone un porcentaje del 20,42% (1), según el INE, sobre el total de la población del país, sin embargo, en el año 2037 el porcentaje se estima que aumente hasta el 26%. Teniendo en consideración que el porcentaje actual de población mayor o igual a 80 años es 6,07%, es importante destacar que estos porcentajes están en aumento debido al crecimiento de la esperanza de vida durante todo el siglo XX y XXI tanto en España como en el resto de los países del primer mundo lo que produce una modificación de la estructura de la sociedad, incrementando la población de edad avanzada. La esperanza de vida en nuestro país en el año 2022 fue de 80,4 años en los hombres y 85,7 en las mujeres (Figura 1) (2).

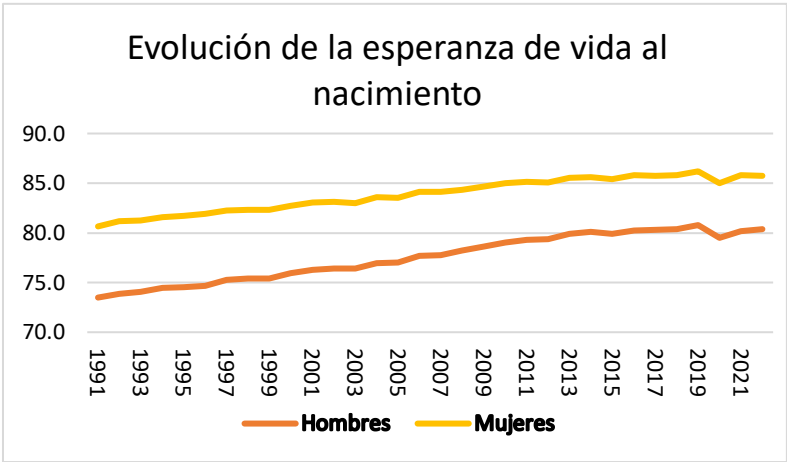


Figura 1. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento en España, entre 1991-2022 en años. Indicadores demográficos básicos INE (2).

La esperanza de vida tiene una gran relación con el desarrollo de nuevas tecnologías en el ámbito sanitario que han permitido que la población goce de un mejor estado de salud y que ciertas enfermedades que en años anteriores no tenían cura ahora si la tengan. Pero actualmente sigue siendo un reto muy importante que el aumento de la esperanza de vida de la población sean años en los que disfruten de buena salud, ya que suele estar asociado al declive de su bienestar con la presencia de patologías físicas y/o psiquiátricas (3).

El envejecimiento unido al empeoramiento biológico del estado de salud de la población supone un incremento del gasto sanitario y como consecuencia la demanda de atención sanitaria debido al mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas. En 2023 el gasto público en salud fue de 104.521 millones de euros, cifra que respecto al año anterior aumentó un 10,58% (Tabla 1) (4).

Tabla 1. Gasto sanitario total, público y privado en España entre los años 2017-2021. Expresado en millones de euros, porcentaje sobre el Producto interior bruto (PIB) y euros por habitante (4).

	2017	2018	2019	2020	2021
Millones de euros					
Gasto sanitario total	105.431	110.054	115.694	122.785	131.984
Gasto sanitario público	74.392	77.351	81.675	90.126	94.694
Gasto sanitario privado	31.038	32.704	34.019	32.658	37.289
Porcentaje sobre PIB					
Gasto sanitario total (%)	9,07	9,14	9,29	10,98	10,94
Gasto sanitario público (%)	6,40	6,43	6,56	8,06	7,85
Gasto sanitario privado (%)	2,67	2,72	2,73	2,92	3,09
Euros por habitante					
Gasto sanitario total	2.266	2.355	2.456	2.593	2.789
Gasto sanitario público	1.599	1.655	1.734	1.903	2.001
Gasto sanitario privado	667	700	722	690	788

No existe una edad específica que transforme a la persona en un individuo de edad avanzada. Históricamente, se considera que la edad de 65 años marca el inicio de la vejez al coincidir con el momento de jubilación. Para poder referirnos correctamente a este perfil de paciente debemos definir a la persona anciana y para ello atender a la geriatría que es la “rama de la Medicina dedicada a los aspectos preventivos, clínicos, terapéuticos y sociales de las enfermedades en los ancianos” (6). La geriatría define dos términos que son importantes diferenciar:

-Anciano sano: se trata de una persona de edad avanzada con ausencia de enfermedad objetivable. Su capacidad funcional está bien conservada y es independiente para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y no presenta problemática mental o social derivada de su estado de salud (6).

-Anciano enfermo: es aquel anciano sano con una enfermedad aguda (6).

1.2 COMPLICACIONES DE LA HOSPITALIZACIÓN

La hospitalización en la población mayor o igual a 65 años es muy común por la aparición de diferentes enfermedades propias del envejecimiento, que normalmente son patologías crónicas que acompañan al paciente durante el resto de su vida. A menudo estas personas reingresan frecuentemente y la estancia hospitalaria se prolonga favoreciendo la aparición de complicaciones, que en ocasiones pueden ser evitadas con una atención integral del paciente. Dentro de las complicaciones más frecuentes están: el delirio, la inmovilidad y las úlceras por presión.

La población anciana a lo largo de la vida va sufriendo una pérdida de capacidades que son normales por la edad como son: la reducción de la fuerza muscular, la disminución de la densidad ósea y la alteración de la capacidad sensorial. Estas alteraciones al interaccionar con el proceso de hospitalización provocan que haya mayores problemas potenciales en el paciente y que puedan sufrir mayor número de caídas, mayor riesgo de fracturas o mayor probabilidad de sufrir delirios (7).

Además, de todas las consecuencias que se producen durante la hospitalización, existe una gran probabilidad de perder la independencia para las actividades básicas de la vida diaria, apareciendo cierto grado de incapacidad. Se definen las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) como las tareas esenciales para que un individuo pueda desenvolverse de manera autónoma e independiente. Las actividades que se incluyen están relacionadas con el autocuidado, el funcionamiento físico elemental y el funcionamiento

mental básico. Por otro lado, se definen las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) como tareas más complejas que las ABVD y su ejecución demanda un nivel más elevado de independencia personal. Estas requieren la habilidad para tomar decisiones e involucran interacciones más complejas con el entorno (8). Es por ello por lo que en el momento del ingreso se realizan escalas para valorar estas variables durante la hospitalización y posteriormente observar su evolución positiva o negativa. La escala más utilizada es el índice de Barthel que permite dar una puntuación dependiendo de la autonomía con la que realiza actividades básicas como comer, bañarse, usar el retrete o desplazarse (Tabla 2) (9).

Tabla 2. Puntuaciones del Índice de Barthel por categorías de dependencia (9).

Puntuación	Clasificación
<20	Dependencia total
21 – 60	Dependencia severa
61 – 90	Dependencia moderada
91 – 99	Dependencia leve
100	Independencia

1.3 UNIDADES GERIÁTRICAS DE AGUDOS

Muchos estudios llevados a cabo en los últimos años destacan los efectos positivos que producen en la población de edad avanzada la hospitalización en unidades de Atención especiales. Se trata de unas unidades de atención a pacientes geriátricos de carácter multidisciplinar que proporcionan unos cuidados de calidad, haciendo hincapié en todos aquellos factores que pueden provocar un aumento de la pérdida de la capacidad funcional y de su independencia. Estas unidades están empezando a desarrollarse en diferentes países como: EE. UU., China y Perú. Para poder implantar esta unidad el papel de la enfermera es esencial debido a que son los profesionales del sistema sanitario que se encargan de brindar los cuidados necesarios para prevenir la discapacidad del paciente y restaurar el autocuidado perdido por la enfermedad (10).

Los datos epidemiológicos reflejan que vivimos en una sociedad cada vez más envejecida. En España el porcentaje de población mayor de 65 años es del 20,42%. En nuestra comunidad autónoma Castilla y León, más de un cuarto de la población está dentro de este rango de edad, en concreto el 26,88%. Acercándonos a nuestra provincia de Valladolid, el porcentaje también es mayor que la media nacional siendo de 24,74%. Estos datos nos confirman el gran número de personas que se encuentra en este grupo etario y que según las previsiones irá en aumento (11).

Esta revisión sistemática pretende destacar la importancia del deterioro funcional que sufre la población de edad avanzada durante los ingresos hospitalarios e intentar incrementar los conocimientos sobre los factores que desencadenan la pérdida de la independencia y la discapacidad.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Analizar la evidencia existente acerca de la relación entre el deterioro funcional y la hospitalización de la población los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

2. 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y analizar los principales factores asociados al deterioro funcional durante el ingreso hospitalario de la población mayor de 65 años.
- Definir las complicaciones que surgen en los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años durante la hospitalización.
- Determinar la eficacia de las unidades de atención aguda geriátrica en los hospitales y el papel que tienen las enfermeras en estos cuidados especializados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. 1. DISEÑO

Este trabajo de investigación es una revisión sistemática en la que se ha realizado una búsqueda y análisis de documentación procedente de diversas fuentes relacionadas con el tema de estudio.

3. 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se formuló la siguiente pregunta de investigación:
¿La hospitalización de la población de edad avanzada provoca un aumento de su deterioro funcional?
A partir de ella se llevó a cabo la realización del esquema PICO (Tabla 3):

Tabla 3. Esquema PICO. Fuente: Elaboración propia

P- “PACIENTE”	Pacientes ancianos mayores de 65 años hospitalizados
I- “INTERVENCIÓN”	Estudiar la relación entre la hospitalización y el deterioro funcional en personas de edad avanzada
C- “COMPARADOR”	No procede
O- “OUTCOME/RESULTADO”	Evidencias sobre el deterioro funcional de la población mayor de 65 años hospitalizada

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo y Dialnet y diferentes repositorios de universidades españolas.

En la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores:

- Los descriptores MeSH utilizados fueron: ("elderly hospitalization"), ("functional impairment"), ("Acute Care for elders unit")
- Los descriptores DeCS utilizados fueron: ("hospitalización de ancianos"), ("deterioro funcional"), ("Unidad de Cuidados Agudos de ancianos")

Todos los descriptores fueron combinados con el operador Booleano AND y se limitó la búsqueda en las bases de datos a artículos de los últimos 16 años.

Se realizó una primera búsqueda en la cual se utilizó el filtro del tiempo para seleccionar artículos de los últimos 10 años, pero el número de artículos era muy reducido con relación al tema seleccionado (11 artículos del total) y a la aplicación del resto de criterios de inclusión. Es por ello por lo que se amplió el tiempo a los últimos 16 años donde se aumentaron los artículos acordes a nuestro trabajo, el 42% de los artículos incluidos son de hace más de 10 años. Se realizó una excepción con un artículo muy interesante para el desarrollo del tema del año 2006.

3. 3. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN (CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN)

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos. Fuente: Elaboración propia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos publicados en los últimos 16 años	Artículos publicados antes de 2008
Artículos publicados en español y/o inglés	Artículos publicados en lenguas que no sean español y/o inglés.
Estudios realizados en población de 65 años o mayor que requieren hospitalización	Artículos cuya población de estudio es menor de 65 años o aquellos que no requieren hospitalización.
Estudios que se centran en el deterioro funcional de población ≥ 65 años.	Aquellos que no se centran en la población ≥ 65 años o que no estudian el deterioro funcional.
Artículos con acceso al texto completo	Artículos sin acceso al texto completo

3. 4. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para llevar a cabo esta revisión sistemática se han seguido las directrices de la declaración PRISMA 2020. Los estudios incluidos se han analizado utilizando diferentes recursos para evaluar la evidencia científica:

- PRISMA para las revisiones sistemáticas.
- STROBE para los estudios observacionales.

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Tras realizar varias búsquedas en las bases de datos con los descriptores elegidos, se encontraron un total de 3922 artículos que estaban relacionados con el tema seleccionado, de los cuales 2535 eran de Pubmed, 1085 de Dialnet, 300 de Scielo y 2 de repositorios de universidades españolas (Universidad de Valladolid y Universidad de Alcalá). Tras eliminar duplicados en varias bases de datos y cribar por título y resumen, se seleccionaron 785 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron para lectura

completa 43 artículos. Finalmente se seleccionaron 19 artículos (Tabla 6) por ser los que mejor se ajustaban a los objetivos planteados en esta revisión sistemática, de ellos 2 fueron encontrados en Scielo, 6 artículos de Dialnet, 9 artículos de Pubmed, un estudio del repositorio de la Universidad de Valladolid y otro de la Universidad de Alcalá (Figura 2).

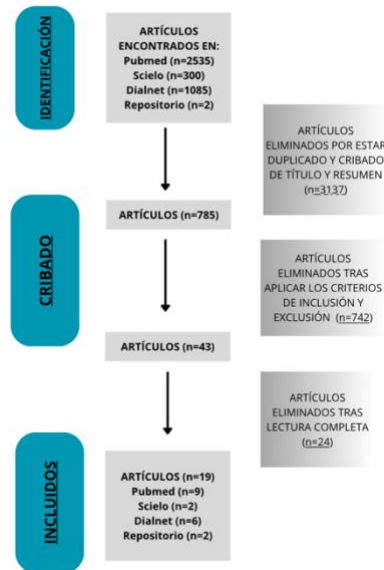


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudio. Fuente: Elaboración propia

4.2 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

4.2.1 Complicaciones durante la hospitalización en pacientes de edad avanzada

Canga Armayor AD et al. llevó a cabo en su estudio experimental en el que diferenció a los participantes en un grupo control (18 ancianos) y un grupo intervención (13 ancianos) aleatorizado simple para poder observar la evolución de su estado de salud durante su hospitalización, comparando los resultados de la escala de comportamiento de Crichton Royal al ingreso y al alta. En esta escala la enfermera observaba 10 elementos básicos como: movilidad, memoria, orientación, agitación, comunicación, cooperación, vestirse, comer, higiene y continencia. Tras realizar el estudio se observaron cambios negativos en su estado de salud respecto al ingreso en el autocuidado, la movilidad, la agitación y la pérdida de memoria en los pacientes. Los resultados en el grupo intervención suponían una mejoría del estado de salud debido a los planes de cuidados ofrecidos por la enfermera en relación con la movilidad y el riesgo de caídas (12).

Merino Martin S, en su tesis doctoral realizó un estudio prospectivo y longitudinal con una muestra de 196 pacientes de edad avanzada. En el estudio se llevó a cabo una valoración al ingreso y al alta cumplimentando el índice de Barthel, el índice de Katz y el índice de Lawton. Identificó una reducción de la realización de las ABVD en el 16,5 %, mientras que en las actividades instrumentales fue del 24,6%. Describió una mayor dependencia en la realización de las actividades diarias, y también mostró la aparición de deterioro cognitivo tras el ingreso hospitalario en el 35,17% de la muestra (14).

Abizanda Soler P et al. realizó un estudio de cohortes con 376 pacientes ingresados en una unidad geriátrica de agudos. Se realizó una primera entrevista midiendo su nivel de independencia con el índice de Barthel y la pérdida funcional con el índice de Lawton, otra posterior al alta y al mes. Los resultados determinaron que el nivel de independencia empeoró en el 83,7% de los casos y que perdieron capacidad funcional para

realizar actividades de la vida diaria en el 75,8%. Este autor identificó las consecuencias directas entre la hospitalización de estos pacientes con el aumento de la mortalidad y el deterioro funcional (15).

En el estudio prospectivo de Cruz Lendínez AJ, et al. se determinó la dependencia para las ABVD al ingreso y tras el alta mediante el índice de Barthel en los 190 pacientes mayores de 65 años de su muestra. Se observó que los pacientes mayores de 85 años sufren mayor deterioro funcional que los menores de 70 años, que pueden recuperar cierta capacidad funcional. El 67,5 % de los mayores de 85 años perdieron capacidad funcional tras su hospitalización, mientras que en los pacientes menores de 70 años el deterioro funcional fue del 16%. El 44% de pacientes menores de 85 años recuperaron parte de la capacidad funcional tras su ingreso (16).

El estudio observacional y prospectivo desarrollado por Casquete López H, incluyó a 82 pacientes mayores de 70 años a los que se les realizó una serie de preguntas desarrolladas en un formulario sobre su estado de salud en el momento del ingreso y al alta. Las complicaciones observadas tras la hospitalización y que supusieron un empeoramiento significativo fueron: la movilidad, el cuidado personal, la realización de las actividades diarias, el dolor, la dependencia y síndromes depresivos (18).

De Albóniga-Chindurza A, et al. en su estudio observacional identificó que existía deterioro funcional en su muestra estudiada y este era de entre el 30-35%. Además, lo asoció a una pérdida de la independencia y aumento de la mortalidad pasando el índice de Barthel en el que cayó la independencia de un 37,9% en el ingreso a un 24% a los 3 meses de su alta hospitalaria (19).

El estudio de cohortes retrospectivo realizado con 2557 pacientes por parte de Condorhuamán-Alvarado PY, et al. aplicó la escala mental de Cruz Roja y cuestionario de Pfeiffer, y determinaron en sus resultados que el deterioro funcional aumentaba tras el ingreso y que era superior en mujeres, en pacientes de mayor edad y en aquellos cuyas escalas al ingreso obtuvieron mayor puntuación (20).

Loyd C et al. llevó a cabo un metaanálisis de 15 estudios donde se incluían a pacientes mayores de 65 años para evaluar el grado de independencia y la capacidad de realización de ABVD. Tras analizar todos ellos determinó la prevalencia en un 30% de desarrollar deterioro funcional asociado a la hospitalización en unidades de Cuidados Intensivos. Asimismo, se identificó que un tercio de estos pacientes podrían tener mayor riesgo de mortalidad y de institucionalización tras el alta (21).

Gustavo Brigola A et al. llevó a cabo un estudio longitudinal en pacientes valorando la evolución del deterioro cognitivo y/o fragilidad tras 4 años. El aumento de la prevalencia de ambos factores concomitantes fue del 10,9%, concluyéndose que potenciaba una mayor posibilidad de ingreso hospitalario. Además, observó un aumento de la independencia para las actividades instrumentales debido a la pérdida de parte de la muestra por fallecimiento que previamente era dependiente (22).

Asscher VER et al. estudiaron a 405 pacientes mayores de 65 años que presentaban una patología inflamatoria intestinal y querían observar el número de veces que ingresaban al igual que las consecuencias de su hospitalización y la fragilidad de estos. Demostraron que un mayor número de ingresos hospitalarios hacia aumentar el riesgo de fragilidad de los pacientes junto a un empeoramiento del estado funcional en un 14% (menor independencia para ABVD y AIVD) (24).

El estudio de cohortes realizado por Kaushik R, et al. incluyó a 311 pacientes hospitalizados por COVID. Estos autores concluyeron que entre el 11 y 65% de los pacientes desarrollaron delirio al alta y se asoció con deterioro funcional y cognitivo a largo plazo (25).

4.2.2 Factores asociados al deterioro funcional y factores modificables en la atención a los pacientes de edad avanzada hospitalizados

Vidan Astiz MT et al. llevó a cabo un estudio prospectivo de cohortes con 379 pacientes de medicina interna y el servicio de geriatría observando cómo un 48,1 % de los pacientes ingresados en el servicio de geriatría y un 60,2 % hospitalizados en medicina interna desarrollaron deterioro funcional. Así mismo, identificó cuales fueron los factores asociados a la pérdida de la capacidad funcional: encamamiento mayor de 48 horas, utilización de psicofármacos, uso de sujeciones mecánicas, ausencia de movilización, desarrollo de síndrome confusional agudo (13).

Osuna Pozo CM et al. identificaron los factores que influían en los pacientes hospitalizados favoreciendo la aparición del deterioro funcional. De estos factores destacó la inmovilidad, que desencadena en pérdida de masa muscular. Observaron que entre el 73 y el 83% del tiempo de estancia hospitalaria lo pasan en la cama, siendo un factor modificable para evitar la aparición de dependencia. Además, describió el uso excesivo e inadecuado de fármacos como un factor de riesgo que induce a la aparición del deterioro funcional (17).

El estudio desarrollado por Elías de Molins Peña C, et al. contó con 199 pacientes hospitalizados a los que se les analizó los factores relacionados con el deterioro funcional desarrollado. De los factores analizados, la contención mecánica, el encamamiento y el delirio mostraron una relación estadísticamente significativa (23).

4.2.3 Unidades de Atención Aguda geriátricas

Zelada MA et al. compararon la incidencia de deterioro funcional existente en pacientes de edad avanzada ingresados en una unidad convencional y en una de cuidados agudos de geriatría en Perú mediante un estudio prospectivo. Estudiaron las diferencias aplicando el índice de Katz a los pacientes al alta en cada una de las unidades. Se observó que había un menor deterioro funcional en los pacientes ingresados en la unidad de Atención Aguda para pacientes de edad avanzada siendo de 19,1% respecto al 40% obtenido en la unidad convencional. Además, se asoció a estancias más cortas en las unidades geriátricas de entre el 3 y el 20% (26).

Fox MT, et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos sobre las unidades de Cuidados geriátricos agudos en EE. UU. basándose en el modelo ACE (Acute Care for Elders; Cuidados Agudos para ancianos). El ingreso en esta unidad mostró un 13% menos de probabilidad de desarrollar deterioro funcional. Se reducía también la estancia hospitalaria, los costos y tenían mayor probabilidad de volver a sus hogares y no institucionalizarse en una residencia (27).

Este modelo fue puesto en marcha en un hospital de Cleveland a partir del año 1995 y fue mostrado por Palmer RM en un artículo donde explicaba la importancia del trabajo coordinado en equipo para mejorar el estado del paciente (evitando la dependencia) y la vuelta a su hogar (30). Este mismo autor llevó a cabo una revisión sistemática años más tarde sobre las unidades de atención aguda para ancianos y su eficacia en EE. UU. (en Cleveland y Akron). Estas unidades están conformadas por un equipo multidisciplinar que se centran en mejorar el desarrollo funcional en las ABVD y la movilidad. Este estudio concluyó que existía una mejoría en las ABVD midiendo la discapacidad funcional, un menor tiempo de hospitalización, una mejor movilidad (al no existir restricciones físicas) y menores costos (al reducir el tiempo de ingreso) (28).

Rogers SE et al. trataron de identificar en qué estado se encontraban las actuales unidades de ACE de los diferentes hospitales de EE. UU. mediante la realización de un estudio transversal. Descubrieron que había 43 unidades en todo el país y que aplican 4 de los principales elementos en los que se basa el modelo ACE: evaluación de atención al paciente, revisión de la medicación, ambiente especializado, movilización precoz (fisioterapia) y planificación temprana al domicilio (29).

El estudio observacional prospectivo de Hsiao-Chen C, et al. consistió en realizar una primera entrevista previa al ingreso y en el momento del alta completando el índice de Barthel y la escala FRAIL (valorando la fragilidad). Todos los pacientes ingresados en esta unidad basada en el modelo ACE sintieron una mejoría en las ABVD y la movilidad, siendo más significativa en los pacientes más frágiles (10).

4.2.4 Papel de la enfermería

El papel de la enfermería en las unidades de geriatría de agudos ha sido descrito por Osuna-Pozo CM. En este trabajo se muestra la importancia de realizar una valoración al inicio del ingreso del estado de salud del paciente, valorando la situación funcional previa al ingreso con el índice de Barthel y el deterioro funcional al ingreso para incidir en aquellos pacientes que presenten un peor estado de salud. Las intervenciones de las enfermeras se basan en desarrollar una rutina asistencial evitando en lo posible el encamamiento, reduciendo las barreras físicas (camas altas o habitaciones en las que no permiten utilizar las ayudas técnicas) y aumentando la movilidad de los pacientes. Además, se intentó disminuir la polifarmacia reduciendo el consumo de medicamentos innecesarios (17).

El estudio desarrollado por Palmer RM muestra las actividades que debe realizar la enfermera en las Unidades de Cuidados de Agudos. En estas unidades se destaca la atención de la enfermería a pie de cama durante las 24 horas del día todos los días de la semana. Además, estas enfermeras están especializadas en geriatría y basan su trabajo en unos protocolos para aplicar los cuidados correspondientes, ya sea para impedir el desarrollo de la dependencia en las ABVD o para recuperar la independencia (movilidad, nutrición, higiene, sueño...) (28).

5. DISCUSIÓN

La actual revisión sistemática se realizó con el objetivo de analizar los estudios existentes en relación con el deterioro funcional experimentado por la población mayor de 65 años que ingresa en un centro hospitalario.

Tras buscar en diferentes bases de datos se ha podido observar que hay resultados concluyentes con relación a los objetivos planteados.

En pacientes de edad avanzada hospitalizados se produce una pérdida de capacidad para la realización de actividades tales como el autocuidado y la movilidad. También presentan una alteración en el patrón del sueño y de la memoria (12). Merino Martin S. añadió que no solo existe un empeoramiento en las ABVD, sino que también existe una reducción de la capacidad de realizar las AIVD. Cruz Lendínez AJ años más tarde llegó a la misma conclusión y determinó que esta alteración se volvía más evidente con la edad, en pacientes mayores de 85 años. En esta línea otro estudio observacional llevado a cabo por Casquete López H. en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en el año 2017 mostró como los pacientes de edad avanzada hospitalizados experimentaban un empeoramiento de su movilidad y cuidado personal (18).

Otros estudios añadieron a la evidencia existente que junto a este deterioro funcional experimentado por el ingreso hospitalario existe un mayor riesgo de mortalidad y un aumento de la institucionalización al alta (15,19,21). La última investigación relacionada con el deterioro funcional estudió a pacientes enfermos de COVID en el que pone en manifiesto con evidencia científica que da igual el diagnóstico (enfermedad intestinal, COVID, patología cardíaca...) por el cual el paciente ingresa a nivel hospitalario porque desarrolla pérdida de independencia y un aumento de mortalidad en igual medida (25).

Con relación a este deterioro funcional desde hace más de 10 años se identificaron que existen diferentes factores modificables en los pacientes hospitalizados para conseguir evitar o reducir el deterioro. Los primeros en identificarlos fueron Vidan Astiz MT, et al. y Osuna Pozo CM, et al. que concluyeron que estos factores eran: la inmovilidad, la utilización de psicofármacos, el uso de sujeciones mecánicas y el desarrollo del síndrome confusional (13,17). En un estudio mucho más reciente del año 2022 desarrollado por Elías de Molins Peña C, et al. coincidía en la existencia de factores modificables relacionados con el deterioro funcional, destacando el delirio, el encamamiento y la contención mecánica (23).

Al identificar que estos factores pueden ser evitados, en algunos países como EE. UU. o China, han desarrollado Unidades de Atención aguda para ancianos que se centran en intentar impedir el desarrollo del deterioro funcional centrándose en los factores modificables. Zelada MA, et al. en el año 2009 fue el primero en observar una disminución de la incidencia de deterioro funcional en los pacientes que ingresaban en estas unidades de cuidado en Perú (26). Años más tarde diferentes autores también realizaron estudios sobre estas unidades en EE. UU., observando como aplicaban un modelo conocido como ACE en el que se basaban en 5 componentes principales: evaluación previa para la atención al paciente, movilización precoz, revisión de la medicación, ambiente especializado y planificación temprana al domicilio (27-29). Además, en el año 2022 se contabilizaron 43 Unidades de Atención aguda para ancianos en los Estados Unidos que habían demostrado una disminución del deterioro funcional y de los costes sanitarios. En este mismo año se estudiaron estas unidades en China por parte de Hsiao-Chen C, et al. identificando una mejoría en las ABVD junto a una mayor movilidad de estos pacientes que ingresaban en ellas por la aplicación del modelo ACE (10). Estas unidades en España no existen en la gran mayoría de hospitales, pero en el año 2002 se tiene constancia de la existencia de una unidad en un hospital de Albacete donde se llevó a cabo un estudio longitudinal en el año 2008 por parte de Abizanda Soler P, et al. donde el deterioro funcional empeoraba al alta (15). En la actualidad hay 2 unidades en España con constancia bibliográfica que se dedican a ofrecer un cuidado especializado a los pacientes geriátricos, estas se encuentran en el Hospital Vall d' Hebron (Barcelona) (31) y el Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela (Madrid) (32). En estas unidades se resalta el trabajo del equipo multidisciplinar en el cual el papel de la enfermería tiene gran relevancia. Palmer RM en esta línea también muestra en su estudio la importancia del trabajo de las enfermeras gracias a la continuidad de los cuidados y por el acompañamiento cercano al paciente durante las 24 horas del día. Además, las enfermeras siguen una serie de protocolos basados en el modelo ACE con el objetivo de trabajar en los factores modificables, aumentando la independencia para las ABVD y mejorando la movilidad de los pacientes (28). En España en el año 2013 ya se indicaba que el papel de la enfermería para evitar el deterioro funcional era primordial. El método de trabajar de las enfermeras se basaba en una valoración al ingreso y realización de diferentes escalas a los pacientes. Además de incidir en los factores evitables, reduciendo barreras físicas, aumentando así la movilidad y disminuyendo el número de fármacos innecesarios. Es por ello que Osuna-Pozo CM, en España fue una de las pioneras que puso de manifiesto la gran importancia del papel de la enfermería en el cuidado asistencial de los pacientes de edad avanzada en las Unidades de Cuidados de Agudos de geriatría (17).

6. CONCLUSIONES

Después de llevar a cabo la presente revisión y analizando los resultados obtenidos, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Existe una relación directa entre la hospitalización de los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y el aumento del deterioro funcional (30-35%) y de la dependencia, relacionada con una disminución de la capacidad de la realización de las ABVD y las AIVD y un mayor riesgo de mortalidad.
2. Las complicaciones que presentan estos pacientes aumentan con la edad y el número de ingresos. Principalmente son debidas a la pérdida de la capacidad funcional, destacando el aumento del dolor, la falta de independencia, el deterioro cognitivo y una mayor fragilidad.
3. Existen varios factores asociados al aumento del deterioro funcional en los pacientes de edad avanzada tras su ingreso hospitalario y estos son: inmovilidad prolongada, prescripción de fármacos excesivos e inadecuados, uso de sujeciones mecánicas y desarrollo del síndrome confusional agudo.
4. El ingreso de los pacientes en las Unidades de Cuidados de Agudos para pacientes Geriátricos supone una mejoría de su estado funcional respecto al ingreso (en el 13% de los pacientes hospitalizados) y una mejoría en su movilidad física, evitando el ingreso posterior en residencias.
5. El papel de la enfermería es fundamental en el cuidado de los pacientes de edad avanzada hospitalizados. Estos cuidados se basan en actuar sobre los factores modificables, desarrollando una asistencia especializada, mejorando la movilidad de los pacientes, reduciendo las barreras físicas, disminuyendo la polifarmacia y mejorando su independencia en la realización de las ABVD, para que el paciente pueda recibir el alta al domicilio lo antes posible.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

No existe conflictos de intereses en esta revisión sistemática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia [Internet]. Madrid: INE; [citado 2025 Feb 18]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1488>
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Productos y Servicios: Encuestas y datos estadísticos [Internet]. Madrid: INE; [citado 2025 Feb 18]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayou¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Envejecimiento y salud [Internet]. Ginebra: OMS; [citado 2025 Feb 18]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
4. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 [citado 2025 Feb 18]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/>

5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La hospitalización de las personas mayores en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2010 [citado 2025 Feb 18]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/>
6. Robles Raya M.J. Miralles Basseda R. Llorach Gaspar I. et al. Tratado de Geriátría para residentes. SEGG. 2006; 807.
7. Rojano i Luque X, et al. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. Med Clin (Barc). 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.015>
8. IGE - Definición [Internet]. Ige.gal. [citado 26 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ige.gal/igebdt/esq.jsp?idioma=es&paxina=000&c=-1&ruta=definiciones/defcod.jsp?C=02050010010000>
9. Trigás-Ferrín M, Ferreira-González L, Meijide-Míguez H. Escalas de valoración funcional en el anciano. Galicia Clin 2011; 72 (1): 11-16
10. Chang HC, Lu YY, Kao SL. Association of frailty and functional recovery in an Acute Care for Elders unit: a prospective observational study. BMC Geriatr. 2022 Jul 21;22(1):608. doi: 10.1186/s12877-022-03290-2. PMID: 35864478; PMCID: PMC9306076.
11. INE-Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de Población [Internet]. INE. 2024 [citado 26 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/PROP20242074.htm>
12. Canga Armayor AD, Narvaiza Solís MJ. Intervención de enfermería para disminuir las complicaciones derivadas de la hospitalización en los ancianos. Gerokomos [Internet]. 2006;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1134-928x2006000100003>
13. Vidán Astiz MT, Sánchez García E, Alonso Armesto M, et al. Deterioro funcional durante la hospitalización en ancianos. Beneficios del ingreso en el servicio de geriatría. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2008;43(3):133–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x\(08\)71172-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x(08)71172-7)
14. Merino Martin S. Repercusión de la hospitalización en la pérdida de capacidad funcional y cognitiva en el anciano [Tesis]. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá; 2009.
15. Abizanda Soler P, León Ortiz M, Romero Rizo L, et al. La pérdida funcional al ingreso, principal variable explicativa de discapacidad y mortalidad al alta y al mes en ancianos hospitalizados. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2008;42(4):201–11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x\(07\)73552-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x(07)73552-7)
16. Cruz Lendínez AJ, Pancorbo Hidalgo PL, García Fernández FP, et al. Deterioro funcional en ancianos ingresados en un hospital sin unidades geriátricas. Gerokomos [Internet]. 2010;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1134-928x2010000100002>
17. Osuna-Pozo CM, Ortiz-Alonso J, Vidán M, et al. Revisión sobre el deterioro funcional en el anciano asociado al ingreso por enfermedad aguda. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2013;49(2):77–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2013.08.001>
18. Casquete López H. Identificación de factores de riesgo relacionados con la pérdida de calidad de vida tras la hospitalización en ancianos. Universidad de Valladolid; 2017.

19. de Albóniga-Chindurza Barroeta A, Anciones Martín C, Acebrón Sánchez-Herrera F, et al. Deterioro cognitivo como factor independiente de riesgo hospitalario: estudio DECOFIRH. *Rev Neurol [Internet]*. 2017;65(09):405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6509.2017183>
20. Condorhuamán-Alvarado PY, Menéndez-Colino R, Mauleón-Ladrero C, et al. Factores predictores de pérdida funcional al alta en ancianos hospitalizados por enfermedad aguda. *Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]*. 2017;52(5):253–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2017.03.006>
21. Loyd C, Markland AD, Zhang Y, Fowler M et al. Prevalence of Hospital-Associated Disability in Older Adults: A Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Apr;21(4):455-461.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2019.09.015. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31734122; PMCID: PMC7469431.
22. Brigola AG, Ottaviani AC, Alexandre T da S, et al. Cumulative effects of cognitive impairment and frailty on functional decline, falls and hospitalization: A four-year follow-up study with older adults. *Arch Gerontol Geriatr [Internet]*. 2020;87(104005):104005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2019.104005>
23. Elías de Molins Peña C, Salsona Fernández S, Corrales Cardenal JE, et al. Deterioro funcional en el anciano hospitalizado. Factores de riesgo que podemos modificar. *Rev San Invest [Internet]*. 2022; 3(7).
24. Asscher VER, Rodriguez Gírondo M, Fens J, Waars SN et al.. Frailty Screening is Associated with Hospitalization and Decline in Quality of Life and Functional Status in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024 Apr 23;18(4):516-524. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad175. PMID: 37870484; PMCID: PMC11037105.
25. Kaushik R, McAvay GJ, Murphy TE, Acampora D et al. In-Hospital Delirium and Disability and Cognitive Impairment After COVID-19 Hospitalization. *JAMA Netw Open*. 2024 Jul 1;7(7):e2419640. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19640. PMID: 38954414; PMCID: PMC11220565.
26. Zelada MA, Salinas R, Baztán JJ. Reduction of functional deterioration during hospitalization in an acute geriatric unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Jan-Feb;48(1):35-9. doi: 10.1016/j.archger.2007.09.008. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18022709.
27. Fox MT, Persaud M, Maimets I, O'Brien K et al. Effectiveness of acute geriatric unit care using acute care for elders components: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Dec;60(12):2237-45. doi: 10.1111/jgs.12028. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23176020; PMCID: PMC3557720.
28. Palmer RM. The Acute Care for Elders Unit Model of Care. *Geriatrics (Basel)*. 2018 Sep 11;3(3):59. doi: 10.3390/geriatrics3030059. PMID: 31011096; PMCID: PMC6319242.
29. Rogers SE, Flood KL, Kuang QY, Harrison JD et al. The current landscape of Acute Care for Elders units in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Oct;70(10):3012-3020. doi: 10.1111/jgs.17892. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666631; PMCID: PMC9588489.
30. Palmer R.M., Landefeld C.S., Kresevic D., Kowal J. Una unidad médica para el cuidado agudo de ancianos. *J. Soy. Geriatr. Soc*. 1994;42:545–552. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb04978.x.

31. Reabrimos la Unidad Geriátrica de Agudos, con una apuesta por la atención interdisciplinar y personalizada a pacientes mayores frágiles con enfermedades médicas agudas [Internet]. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. [citado 14 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.vallhebron.com/es/actualidad/noticias/reabrimos-la-unidad-geriatrica-de-agudos-con-una-apuesta-por-la-atencion-interdisciplinar-y-personalizada-pacientes-mayores-fragiles-con-enfermedades-medicas-agudas>
32. UNIDAD GERIÁTRICA DE AGUDOS [Internet]. Comunidad.madrid. [citado 14 de mayo de 2025]. Available from: https://www.comunidad.madrid/hospital/cruzroja/sites/cruzroja/files/2020-05/unidad_de_geriatria_de_agudos.pdf



Cáncer de mama triple negativo: Del análisis multiómico a la personalización terapéutica

Triple-negative breast cancer: From multi-omic analysis to therapeutic personalization
– Review article

Pablo Miñambres¹, Lucía Alvarez-Frutos², Laura Senovilla²

¹Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

²Instituto de Biomedicina y Genética Molecular. Universidad de Valladolid y CSIC

Recibido: 17/07/2025

Aceptado: 28/08/2025

Correspondencia: pablo2003barrio@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.40-54>

El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial. Dentro de sus subtipos, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) es el más agresivo y presenta el peor pronóstico. A pesar de los avances terapéuticos, hasta un 40% de las pacientes no logra superar la enfermedad. En los últimos años, el desarrollo de análisis ómicos ha permitido identificar biomarcadores genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos e inmunómicos con un alto valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Estos estudios han facilitado la clasificación del TNBC en distintos subtipos moleculares, con características biológicas particulares, biomarcadores y estrategias terapéuticas específicas. En esta revisión, se exploran los avances en la terapia dirigida para el TNBC, así como las perspectivas futuras en el contexto de la oncología de precisión.

Breast cancer is the second most common type of cancer worldwide. Among its subtypes, triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive and has the worst prognosis. Despite therapeutic advancements, up to 40% of patients do not survive the disease. In recent years, the development of omic analysis has enabled the identification of genomic, transcriptomic, proteomic, metabolomic, and immunological biomarkers with high diagnostic, prognostic, and therapeutic value. These studies have facilitated the classification of TNBC into different molecular subtypes, with specific biological characteristics, biomarkers and therapeutic strategies. In this review, explore advances in targeted therapy for TNBC, as well as future prospects in the context of precision oncology.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama triple negativo, análisis multiómico, subtipos moleculares, terapia dirigida, medicina de precisión.

KEYWORDS: Triple-negative breast cancer, multi-omic analysis, molecular subtypes, targeted therapy, precision medicine.

1. INTRODUCCIÓN

Según el último estudio de GLOBOCAN, el cáncer de mama es actualmente el segundo tipo tumoral más común, representando un 11,5% de los cánceres diagnosticados (1). En 2024, se diagnosticaron 37662 casos en España, lo que supuso 6518 fallecimientos en nuestro país, según Redecan (2). Actualmente, el 90% de los casos de cáncer de mama se detectan en un estadio inicial y son potencialmente curables. Una de cada tres pacientes acaba sufriendo metástasis (3).

En la actualidad, las principales sociedades oncológicas, entre las que se encuentran la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), recomiendan realizar una exploración clínica, radiológica e histológica del tumor para establecer un diagnóstico. Para el diagnóstico radiológico, se recomienda realizar una mamografía bilateral, así como una ecografía de los ganglios linfáticos axilares. Por otra parte, para el diagnóstico histológico está indicada una biopsia mediante punción con aguja gruesa guiada por ecografía. Los laboratorios de anatomía patológica estratifican el tumor mediante un diagnóstico histológico y molecular para el que utilizan técnicas inmunohistoquímicas para evaluar la expresión del receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP), y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), así como el marcador de proliferación celular Ki67.

Existen diversas clasificaciones del cáncer de mama. A nivel histológico, los cánceres de mama pueden ser sarcomas o carcinomas, dependiendo del tipo de célula que lo origina. Dependiendo de su localización, estos tumores pueden ser lobulares o ductales. Según sus características moleculares, los tumores de mama se clasifican en cuatro tipos principales. 1) El subtipo luminal A, que se caracteriza por ser positivo para RE y RP, negativo para el HER2 y niveles bajos de la proteína Ki-67, es el más común, con una frecuencia del 45,3 %, y tiene buen pronóstico, ya que suele estar bien diferenciado y ser de menor tamaño. 2) El subtipo Luminal B, que es positivo para el RE, baja o nula expresión del RP y/o HER2 y un Ki67 > 14 %, tiene una frecuencia del 14,5 %. 3) El tipo Her2 enriquecido se caracteriza por ser negativo para los receptores hormonales, pero positivo para HER2 y presenta una frecuencia del 14,9 %. Por último, 4) el tipo triple negativo (TNBC) o basal se caracteriza por ser negativo para los receptores hormonales y también para HER2, lo que hace que tenga muchas menos alternativas terapéuticas y sea el de peor pronóstico. (4)(5)(6) (Figura 1).

	RE	RP	HER2+	KI67
 LUMINAL A	Positivo	Positivo/Negativo	Negativo	<14%
 LUMINAL B	Positivo	Positivo/Negativo	Positivo/Negativo	>14%
 HER2+	Negativo	Negativo	Positivo	ALTO
 TNBC o Basal	Negativo	Negativo	Negativo	ALTO

Figura 1 Principales subtipos moleculares de cáncer de mama (Elaboración propia)

El TNBC representa el 10-20 % de los cánceres de mama invasivos (4) y es el más frecuente en pacientes jóvenes, generalmente premenopáusicas, de etnia hispana y afroamericana. Además, este tipo tumoral se ha relacionado con otros factores de riesgo como la obesidad (el 50% de los TNBC frente al 36% de los otros subtipos tumorales), mientras que la nuliparidad, que es un factor protector para el TNBC, se presenta como factor de riesgo para aquellos cánceres hormonodependientes (7). La supervivencia global a 5 años de los TNBC es del 70-60 %, es decir, un 8-16 % menor que en los pacientes con cáncer de mama hormonodependiente (8)(9)(10). Además, la tasa global de recurrencias de los TNBC es de aproximadamente el 20-40 %, un porcentaje elevado en comparación con el 11 % estimado de recurrencias en el cáncer de mama a nivel mundial. Esta elevada tasa de recidivas es un factor de riesgo para la presencia de metástasis, que ocurre en los 2 primeros años. La supervivencia tras el diagnóstico de metástasis a distancia es de entre 17 y 25 meses (11). Se ha observado que las metástasis a distancia tienen una frecuencia del 74 %, siendo un 55,9 % de estas a nivel pulmonar, frente al 20-30 % que suponen las metástasis locales o linfáticas. Fayaz y colaboradores han establecido una supervivencia global a 10 años del 66 %, que varía según el estadio en el momento del diagnóstico: 92 % en el estadio 1, 80 % en el estadio 2, 49 % en estadio 3 y 0 % en estadio 4 (12).

El tratamiento clásico del TNBC incluye como tratamiento adyuvante protocolos que recomiendan principalmente una antraciclina y un taxano. No obstante, la combinación de un taxano y ciclofosfamida o de un taxano y algún derivado del platino puede ser una buena alternativa en pacientes con toxicidad cardiaca. Además, desde 2021, algunas de las guías clínicas, como la de la SEOM, tienen en cuenta la importancia de ciertas condiciones inmunitarias tumorales. Por ejemplo, se menciona la posibilidad de medir la infiltración linfocitaria para pronosticar el TNBC (3) (14), o de analizar la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que es una diana de los inhibidores del punto de control inmunitario como el pembrolizumab, para evaluar la posible eficacia de esta inmunoterapia contra el cáncer en casos avanzados de TNBC (15).

En este sentido, la SEOM establece un abordaje quirúrgico para el TNBC en estadios localizados. Para los pT1a (<0,5 cm) y R0, se permite no administrar quimioterapia adyuvante. Sin embargo, para los pT1b (0,1-1 cm) se debe considerar la quimioterapia, que se hace obligatoria para los pTc (1-2 cm). En los estadios cT2, cT2 y N > 1 está indicada la neoadyuvancia, anteriormente se recomendaba únicamente la combinación de taxanos y antraciclinas; sin embargo, desde la aparición de la inmunoterapia se ha modificado el manejo único con quimioterapia añadiendo así tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab (3) (Figura 2). La buena respuesta al tratamiento con pembrolizumab ha hecho que, desde el año 2022, se recomiende como terapia neoadyuvante en todos los estadios iniciales de alto riesgo de progresión (16). Tras el tratamiento neoadyuvante se debe valorar el tipo de tratamiento adyuvante según la respuesta patológica. Si la respuesta es completa, no se necesita más tratamiento, aunque se debe considerar la posibilidad de mantener el pembrolizumab durante 9 ciclos más. Si la respuesta no es completa, se debe considerar capecitabina, profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU), durante 6-8 ciclos, u Olaparib, inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP) a diario durante un año, en el caso de BRCA mutado. En estadios avanzados, se recomienda tratar los TNBC con expresión de PD-L1 con inmunoterapia, generalmente en combinación con quimioterapia, como, atezolizumab (otro anticuerpo frente a PD-L1) + nab-paclitaxel (taxano paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas) o pembrolizumab + otro quimioterápico. En el caso de la falta de expresión de PDL1, se optará por la utilización de taxanos o tetraciclinas. Como segunda línea de tratamiento se recomienda el conjugado sacitizumab-govitecan u otros regímenes quimioterápicos (Figura 2).

A pesar de todos estos nuevos tratamientos la mortalidad de los TNBC sigue estando entre el 30-40% de las pacientes diagnosticadas (12). Dado que nos encontramos en una nueva era de la medicina de precisión,

esta clasificación y los protocolos terapéuticos establecidos hasta el momento empiezan a resultar insuficientes. Por lo tanto, se hace necesario una revisión actual de los avances que permitan una clasificación más precisa y unos tratamientos más personalizados en clínica.

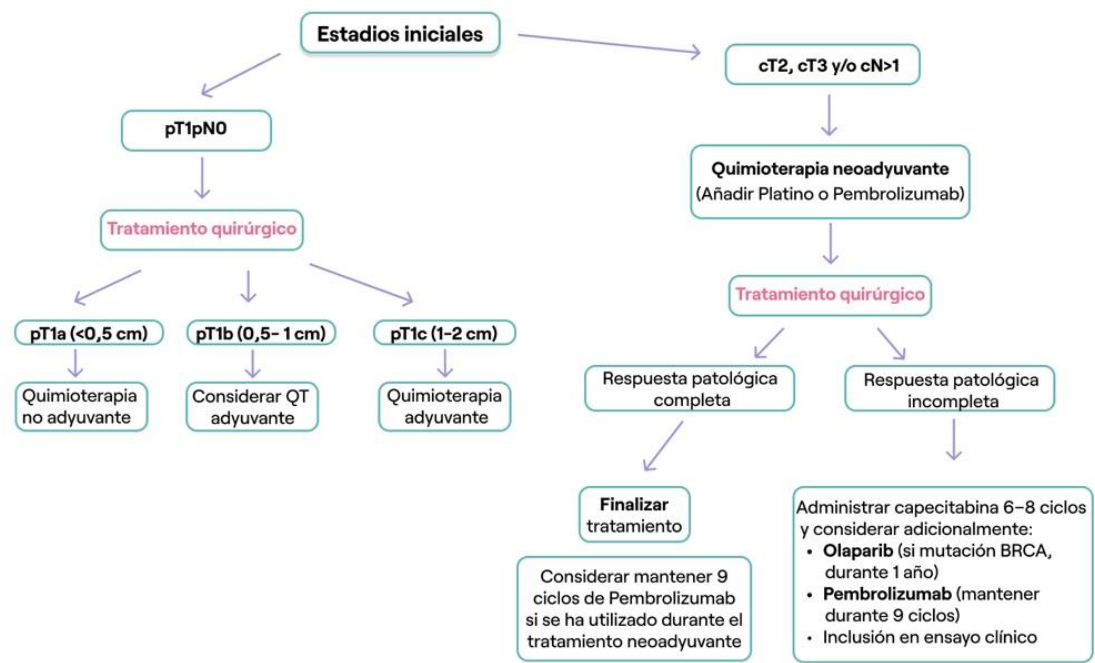


Figura 2 Algoritmo terapéutico del TNBC en estadio iniciales basado en Ayala De La Peña F, et al. Clinical and Translational Oncology 2023 (3)

2. OBJETIVO

La objetivo de este artículo de revisión es analizar el enfoque actual del TNBC, destacar su heterogeneidad y poner de manifiesto sus subtipos moleculares, basándose en los estudios multiómicos surgidos en los últimos tiempos, así como las dianas terapéuticas que se podrán aprovechar en un futuro próximo para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para elaborar este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica existente en las principales bases de datos (PubMed, Elsevier y Medline), así como en las guías clínicas de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales. Para la búsqueda de documentos de interés, se emplearon combinaciones de palabras clave en inglés y español, como “cáncer de mama triple negativo”, “multiómico”, “medicina de precisión”, “terapia dirigida”, “triple negative breast cancer”, “TNBC subtypes”, “multi-omics”, “precision medicine” y “targeted therapy”.

Criterios de inclusión. Los documentos utilizados debían estar publicados entre enero de 2010 y junio de 2025, y estar escritos en inglés o español. Los documentos obtenidos en las bases de datos debían haber sido publicados en revistas científicas indexadas con revisión por pares y pertenecer al cuartil 1 o 2.

Criterios de exclusión. Los estudios con menos de 10 pacientes, reportes anecdóticos de casos y estudios en los que no se especificaran claramente los criterios de inclusión o no hubieran sido revisados por pares.

Tras aplicar estos filtros, se recopilaron inicialmente alrededor de 80 artículos, de los cuales 50 fueron finalmente seleccionados para su análisis y síntesis en la presente revisión.

4. RESULTADOS

4.1. Las ómicas en el TNBC

En el año 2000, Hanahan y Weinberg describieron las características que conferían a una célula el poder tumoral en su conocido artículo “The hallmarks of cancer” (17). En las revisiones de este trabajo realizadas en los siguientes años, estas características del cáncer han ido aumentando hasta un total de 14 en la actualidad (18) (19). Estas características permiten identificar otros factores, a parte de los genes, implicados en el desarrollo y progresión tumoral como, por ejemplo, las células inmunológicas que lo infiltran, la expresión de distintas proteínas, los metabolitos que producen, y como se nutre, entre otras características (19).

Gran parte de estas características pueden estudiarse mediante técnicas ómicas. Las ciencias ómicas engloban un conjunto de herramientas de análisis masivo que permiten estudiar distintos niveles de organización biológica de forma integral. Entre ellas se encuentran la genómica, que analiza la expresión de los genes; la epigenómica, que estudia las modificaciones sobre el ADN, como metilación del ADN o el remodelado de la cromatina, que no alteran la secuencia genética pero regulan la expresión génica; la transcriptómica, que evalúa la expresión de los genes transcritos; la proteómica, que estudia los niveles de las proteínas; la metabolómica, que analiza los metabolitos; y la microbiómica, que estudia los microorganismos asociados. También se han desarrollado ómicas más recientes, como el inmunoma, que estudia el perfil inmunológico del tumor.

En conjunto, estas disciplinas permiten obtener una visión global y detallada del tumor y su entorno, facilitando avances en diagnóstico, estratificación, pronóstico y terapias dirigidas. Es decir, gracias a estos estudios ómicos podemos identificar nuevos marcadores que definen al tumor de una forma más concreta pudiendo así diagnosticarlo antes, evaluar su pronóstico, estratificar a los pacientes y plantear un tratamiento más personalizado con mejores resultados (20). Actualmente, las ómicas más utilizadas en la caracterización del TNBC y prácticamente en todos los tipos tumorales son la genómica y la transcriptómica; no obstante, cada vez más líneas de investigación se centran en la proteómica, metabolómica, la microbiómica o la inmunómica.

Algunos de estos estudios han permitido la identificación de subtipos de TNBC que pueden asociarse a tratamientos específicos para cada uno de ellos (21) (22). Además de las rutas moleculares que participan en cada tipo molecular, el estudio del microambiente tumoral ha sido una revolución en los últimos años en este subtipo tumoral y su implicación en la respuesta a las diferentes terapias (23).

4.2. Subtipos de TNBC

Desde hace años, las distintas guías clínicas clasifican el cáncer de mama en los cuatro grupos mencionados anteriormente (luminal A, luminal B, HER-enriquecido y TNBC). Sin embargo, distintos estudios “ómicos” han permitido demostrar una gran heterogeneidad dentro del TNBC.

Estudios genómicos llevados a cabo por Lehmann y colaboradores han propuesto diversos subtipos moleculares dentro del TNBC (21)(22). En 2011 Lehmann y colaboradores propusieron 6 subtipos de TNBC atendiendo a la expresión genómica de más de 587 muestras: basal tipo 1 (BL1), basal tipo 2 (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimal (M), similar a las células madre mesenquimales (MSL, por sus siglas en inglés) y receptor de andrógenos luminal (LAR, por sus siglas en inglés) (22). Años después, se observó que las características transcripcionales del subtipo IM como el MSL pertenecían a linfocitos infiltrantes y células estromales asociadas al tumor, respectivamente. Por esta razón, se eliminaron ambos subtipos y, por lo tanto, los subtipos moleculares de TNBC son cuatro y no seis (36)(37).

El subtipo BL1, se caracteriza por una alta infiltración de células inmunitarias y una mayor carga mutacional. Es frecuente la alteración de *TP53* y la pérdida de *BRCA* en este subtipo. El subtipo BL2 tiene un peor pronóstico que el BL1. Este tiene una infiltración inmune variable, pero menor que el BL1. Además, es común la sobreexpresión de las vías MAPK y PI3K-AKT, así como del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El subtipo M es el de peor pronóstico y se caracteriza por una alta inestabilidad epigenética, la expresión de genes relacionados con la transición epitelio-mesenquimatoso y alteraciones en la histona-lisina metiltransferasa EZH2 y el complejo modificador de histonas PRC2. Por último, el subtipo LAR tiene un pronóstico intermedio y se caracteriza por una alta expresión del receptor de andrógenos (AR), así como por la activación de la vía PI3K-AKT-mTOR (22) (36) (37) (38) (39). En definitiva, esta nueva clasificación de los subtipos de TNBC permite una estratificación y un tratamiento mucho más personalizado (37).

4.3. Marcadores de diagnóstico precoz, pronóstico y prevención de recaídas.

Los estudios más recientes han identificado diversos marcadores basándose en las “ómicas” que facilitan un diagnóstico temprano, actúan como predictores del pronóstico y de la respuesta al tratamiento y resultan clave para la detección temprana de recaídas.

La proteómica ha permitido identificar algunos biomarcadores que pueden tener un valor pronóstico. Por ejemplo, la expresión de algunas proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés), como la HSPA2, ha demostrado mejorar el pronóstico, mientras que la de otras, como la HSPA14, lo ha empeorado (30). Algo similar ocurre con la epigenómica, gracias a la cual se ha demostrado que el silenciamiento de algunos genes y la presencia de determinados microARNs (*mi-RNA*, pequeñas moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión génica), pueden modificar el pronóstico del TNBC. En este contexto, el miR-138 se ha identificado como un biomarcador pronóstico que favorece la tumorigénesis al reprimir al supresor tumoral TUSC2, mientras que el miR-320a-5p actúa como regulador negativo del eje CCR5, cuyo silenciamiento por el ARN largo no codificante (lncRNA) SOX2-OT promueve la progresión tumoral, especialmente del subtipo con receptor de andrógenos (20) (31) (50).

Gracias a la metabolómica, se ha observado un aumento de ciertos metabolitos en el plasma de pacientes con TNBC, como el L-triptófano, el LysoPE(18:1(11Z)/9Z) y el LysoPC (16:0/0:0). Estos metabolitos pueden conferir ventajas al tumor al favorecer procesos clave como la proliferación celular, la evasión del sistema

inmunitario o la migración. Por ejemplo, el L-triptófano está relacionado con la vía de la enzima metabólica indoleamina 2, 3-dioxigenasa 1 (IDO1), que facilita la inmunosupresión en el microambiente tumoral al agotar el triptófano e inducir células T reguladoras. Los lípidos lisofosfatídicos, como la lisofosfatidilcolina (LysoPC) y la lisofosfatidiletanolamina (LysoPE), pueden actuar como señales proinflamatorias o mitógenas y también pueden modular la permeabilidad y la rigidez de la membrana plasmática, facilitando la invasión tumoral y la metástasis. Estos metabolitos podrían servir como marcadores para el diagnóstico y la estratificación tumoral (20)(30). Por otro lado, algunos metabolitos plasmáticos o salivales podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico precoz, el seguimiento de la enfermedad y la predicción de las recaídas (32)(33).

Una de las nuevas ómicas es la microbiómica. La disbiosis de la microbiota ha sido identificada como factor patogénico de diferentes enfermedades. En el cáncer de mama, el propio microbioma de la mama ha sido estudiado en los últimos años, demostrando cambios importantes en distintas poblaciones bacterianas como *Aerococcus*, *Arcobacter*, *Geobacillus*, *Orientia*, y *Rothia* (27). Además, la microbiota fecal también se ve afectada. Diversos estudios han demostrado una disminución de ciertas bacterias beneficiosas, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus*; mientras que otras, como *Bacteroides*, están aumentadas. Estos cambios reflejan un posible desequilibrio del microbiota intestinal en el cáncer de mama (28). En el TNBC, la evidencia es todavía escasa y no existen resultados concluyentes; los pocos estudios disponibles apuntan a una menor diversidad bacteriana en el microbioma tumoral, aunque faltan investigaciones clínicas específicas que confirmen su papel (29).

La inmunómica, la “ómica” más moderna, es de vital importancia en el TNBC. Se ha demostrado que los tumores con alta infiltración inmunológica tienden a ser más estables, con menor heterogeneidad clonal, menos alteraciones en el número de copias somáticas y menor carga mutacional, lo que les confiere una mayor respuesta al tratamiento. Sin embargo, los tumores con baja infiltración inmunológica presentan mayor aneuploidía y una expresión elevada de marcadores de evasión inmunitaria, por lo que responden peor a los tratamientos (24). Además, la caracterización de la infiltración inmunológica del tumor ha demostrado ser importante para predecir la respuesta a la quimioterapia en estos pacientes (25)(26). En estudios de biopsia líquida en pacientes con TNBC se ha investigado la expresión de PD-L1 y la presencia de macrófagos tumorales CD163+ como biomarcadores (34). También se ha demostrado que una concentración sérica disminuida de células supresoras derivadas de mieloides, linfocitos T que expresan PD-L1 y células T reguladoras se asoció con un beneficio clínico en todos los subtipos de cáncer de mama (35). En general, los pacientes que responden mejor al tratamiento presentan una mayor infiltración de linfocitos T citotóxicos CD8+ y células NK, junto con una reducción de células inmunosupresoras como T reguladoras y MDSCs, lo que favorece un microambiente tumoral más activo inmunológicamente. Por el contrario, los no respondedores suelen mostrar una infiltración dominada por macrófagos M2/CD163+ y Tregs, con sobreexpresión de PD-L1 y otros mecanismos de evasión inmunitaria, que contribuyen a la resistencia terapéutica. (34) (35).

Tabla 1 – Biomarcadores de pronóstico basados en las ómicas y su significado (Elaboración propia)

	Biomarcadores de buen pronóstico	Biomarcadores de mal pronóstico
Proteinómica	HSPA2	HSPA14
Epigenómica	Metilación del BRCA1 o sobreexpresión del miR-320a	Sobreexpresión del miR-138
Metabolómica		L-triptófano, LysoPE, LysoPC
Microbiómica	Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus	Bacteroides
Inmunómica	Linfocitos T CD8+, células NK	Macrófagos M2/CD163+, Tregs, PD-L1

4.4. Nuevas alternativas terapéuticas y medicina de precisión para el TNBC

En terapéutica, el estudio de las diferentes ciencias ómicas ha permitido caracterizar rutas moleculares que están transformando el abordaje terapéutico del TNBC.

La genómica ha identificado mutaciones en genes reparadores, como *BRCA1/2*, y defectos en la recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés). Hace años ya se demostró la eficacia de los inhibidores de PARP (iPARP), como el olaparib y el talazoparib, en los TNBC con HRD, sobre todo en los que tenían mutaciones en *BRCA1/2*, gracias al proceso de letalidad sintética, por el cual dos mutaciones presentes juntas causan la muerte celular, aunque por separado no lo hacen. En el ensayo OlympiA, los iPARP demostraron una supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años del 85.9 % frente al 77.1 % del placebo, y una reducción de la mortalidad de los pacientes (39).

La transcriptómica y la proteómica han puesto de manifiesto la sobreactivación de vías de señalización como la PI3K/AKT/mTOR. La sobreactivación de la vía PI3K-AKT se produce en aproximadamente el 50 % de los TNBCs. Diferentes estudios en curso pretenden definir el papel que podrían tener los inhibidores de AKT, como el capivasertib y el ipatasertib, en el TNBC. Algo similar ocurre con los inhibidores de MEK, como el selumetinib, que se están estudiando junto a inhibidores de mTOR. La terapia antiandrogénica con fármacos como la bicalutamida, la enzalutamida y la abiraterona ha demostrado su eficacia del subtipo luminal con receptor de andrógenos (38). En este sentido, Lehmann y colaboradores proponen abordar con mayor precisión los distintos subtipos tumorales que ellos mismos establecieron en base a estudios transcriptómicos. Según el grupo, el subtipo BL1 podría beneficiarse de la quimioterapia con agentes que dañen el ADN, como los iPARP en los tumores con mutación en *BRCA* o los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK)1/2, debido a la gran proliferación de este tipo tumoral. El subtipo BL2 podría beneficiarse de los inhibidores de EGFR como el cetuximab, los inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR como el capivasertib, y los inhibidores de MEK/ERK como el trametinib, debido a la activación de la vía MAPK. El subtipo M podría beneficiarse de inhibidores de la EZH2, como el tazemetostat, que pueden modular la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH-I) y mejorar la respuesta inmunitaria de este tipo de tumor. También se están investigando para este último subtipo tumoral los inhibidores del factor de crecimiento tumoral (TGF)-β, con el fin de bloquear la transición epitelio-mesenquimal. Por

último, el subtipo LAR se beneficiaría de los inhibidores del receptor de andrógenos, como la bicalutamida o la enzalutamida, así como de los inhibidores de PI3K/AKT/mTOR, como el capivasertib o el everolimus, o de los inhibidores de CDK4/6, como palbociclib o abemaciclib (37) (Figura 3).

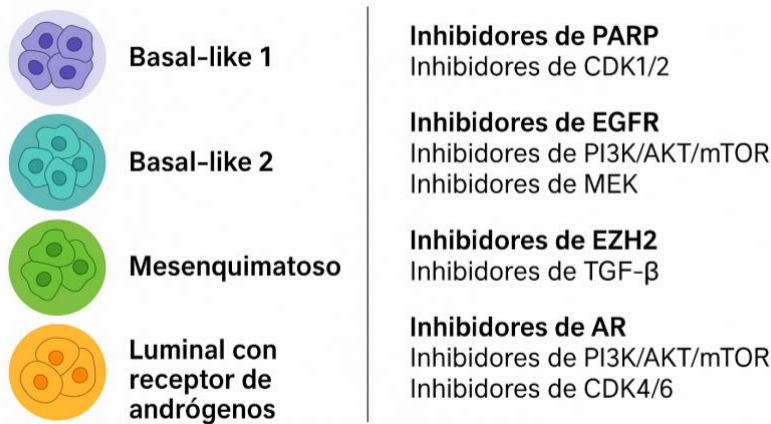


Figura 3 Subtipos de TNBC según Lehmann y las terapias dirigidas más importantes para cada uno de ellos (Elaboración propia).

La transcriptómica, además, ha sido fundamental para establecer paneles genómicos que predigan la mejor alternativa terapéutica. De hecho, las guías actuales se acercan a la medicina de precisión para algunos tumores hormonodependientes utilizando los paneles genómicos como Oncotype®, Prosigna®, Mammaprint® o Endopredict® (3), y HER2DX® para los tumores HER2+ (13). Este año, un trabajo liderado por el Dr. Miguel Martín del Hospital Gregorio Marañón ha creado el primer genómico para TNBC en estadio temprano tratado con terapia neoadyuvante basada en taxanos, TNBC-DX (40). El TNBC-DX está compuesto por 10 genes con funciones fundamentales y altamente conservadas en el sistema inmunitario (*Core Immune Gene*), que son *CD274*, *CD79A*, *CXCR6*, *IRF4*, *LAX1*, *PDCD1*, *PIM2*, *POU2AF1*, *SLAMF1* y *TNFRSF17*; 4 genes de proliferación de células tumorales, que son *EXO1*, *ASPM*, *NEK2* y *KIF23*; y aspectos clínicos, que son el tamaño tumoral y el estadio ganglionar. TNBC-DX puede predecir la respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés) a la terapia neoadyuvante con taxanos y carboplatino, un agente quimioterápico derivado del platino, en TNBC de estadios I a III y ayuda a pronosticar la supervivencia a largo plazo de las pacientes en ausencia de terapia neoadyuvante con antraciclinas y ciclofosfamida (40).

La inmunómica ha permitido predecir la respuesta a la inmunoterapia mediante biomarcadores, como la expresión de PD-1, PD-L1 o la infiltración linfocitaria. Por último, la biología estructural ha permitido comprender con mayor precisión la arquitectura de proteínas clave y sus interacciones, facilitando el desarrollo de terapias dirigidas altamente selectivas. Este conocimiento ha sido esencial para diseñar anticuerpos conjugados con fármacos (ADC) y otros inhibidores específicos en el TNBC. Por ejemplo, los conjugados anticuerpo-fármaco ya son una realidad en el tratamiento del TNBC metastásico refractario (15). El sacituzumab-govitecán, un anticuerpo conjugado contra la proteína TROP2, demostró una mediana de supervivencia de 5.6 meses frente a 1.7 meses en el grupo placebo en el estudio ASCENT (41). Actualmente, se está investigando un nuevo conjugado de fármaco y anticuerpo (ADC) humanizado de inmunoglobulina G1, el ladiratuzumab-vedotina (LV), contra la proteína transmembrana LIV1, y los resultados son prometedores (42). Al mismo tiempo, se están desarrollando otros objetivos moleculares

como las fusiones en el gen receptor neurotrófico tirosina quinasa 1 (NTRK, por sus siglas en inglés), que podrían responder a inhibidores de la quianasa de receptores de tropomiosina (TRK), como el larotrectinib y el entrectinib, o mutaciones en *ERBB2* (gen que codifica para HER2) descritas principalmente en el subtipo basal-like y en el luminal androgénico de algunos TNBC (38).

5. DISCUSIÓN

El TNBC sigue siendo el tipo con menor estratificación molecular y peor pronóstico dentro de los cánceres de mama. El enfoque actual, basado en estrategias comunes, puede dar lugar a un tratamiento excesivo en algunas pacientes y a una toxicidad innecesaria debido a la falta de terapias dirigidas. Además, el tratamiento sin una estratificación adecuada favorece la selección clonal de poblaciones celulares resistentes, lo que conduce a recaídas y empeora el pronóstico (47)(48). En este sentido, algunos expertos plantean la necesidad de evolucionar desde la teoría del “máximo tratamiento tolerado” hacia la del “mínimo tratamiento efectivo” (45)(46), priorizando la eficacia y la individualización del tratamiento.

En este contexto, el desarrollo de las ciencias ómicas ha sido fundamental para comprender la biología del TNBC y generar nuevas oportunidades terapéuticas. La genómica ha permitido identificar mutaciones en *BRCA1/2* y defectos en la recombinación homóloga (HRD), lo que ha llevado al uso de iPARP mediante letalidad sintética (39)(40). La transcriptómica y la proteómica han revelado la sobreactivación de vías de señalización, como las de PI3K/AKT/mTOR o MAPK/MEK, lo que ha impulsado el desarrollo de inhibidores específicos en ensayos clínicos (38). La inmunómica ha demostrado que la infiltración linfocitaria y la expresión de PD-L1 son determinantes para responder a la inmunoterapia, lo que explica la eficacia selectiva de fármacos como el pembrolizumab o el atezolizumab en determinados subgrupos (3)(43)(44). Por otro lado, la proteómica y la biología estructural han hecho posible el diseño de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), como sacituzumab-govitecán y ladiratuzumab-vedotina, dirigidos contra proteínas de membrana como TROP2 o LIV1 (15)(41)(42).

Más allá de estas estrategias, los análisis multiómicos están facilitando la identificación de nuevos biomarcadores que permitirán una estratificación más precisa. Se han descrito perfiles genómicos y transcriptómicos que proponen hasta cuatro subtipos con alteraciones moleculares específicas, así como biomarcadores metabolómicos, lipídicos, epigenéticos, inmunológicos y microbiómicos, que tienen aplicaciones en el diagnóstico precoz, el pronóstico, y la selección terapéutica. En un futuro próximo, algunos de estos biomarcadores podrían implementarse mediante técnicas mínimamente invasivas, como análisis de sangre o saliva.

En los últimos años han comenzado a realizarse estudios multiómicos, que incluyen más de una “ómica” en el mismo paciente. La información resultante de estos análisis es difícil de estratificar, ya que se manejan grandes volúmenes de datos. El desarrollo simultáneo en los últimos años de los análisis multiómicos y de la inteligencia artificial en los últimos años ha hecho posible utilizar esta última para analizar grandes volúmenes de datos de manera más sencilla, lo que supondrá un gran avance para la medicina de precisión en la oncología (49).

6. CONCLUSIONES

El TNBC representa entre el 10 y el 20 % de los cánceres de mama siendo el que tiene un peor pronóstico, menor caracterización y, sobre todo, menos alternativas terapéuticas. Los estudios multiómicos han ayudado a caracterizar mucho mejor este subtipo tumoral. Lehmann y colaboradores han propuesto 4 subtipos moleculares: el BL-1, el BL-2, el mesenquimatoso y el luminal con receptor de andrógenos. Estos subtipos de TNBC cuentan con una sobreexpresión de ciertas vías moleculares para las que se propone una terapia dirigida. Además, nuevos estudios proponen marcadores diagnósticos y pronósticos en metabolómica, microbiómica y lipidómica que hasta ahora no se habían utilizado. Los ensayos clínicos actuales se centran en aplicar tratamientos específicos como inhibidores de PARP, Anti-Mek, Anti-mTOR, inhibidores de TRK, ADCs o inmunoterapia, según la caracterización tumoral, y diferentes marcadores como son la saliva, la orina o la microbiota del paciente, abogando cada vez más por la medicina personalizada. El análisis del microambiente tumoral también ha supuesto una revolución en los últimos años, la infiltración linfocítica se relaciona de manera directa con la respuesta del TNBC a inhibidores de PD-L1. Por último, distintos biomarcadores diagnósticos, pronósticos y terapéuticos han aparecido en distintos estudios ómicos, lo que nos permitirá acercarnos cada vez más a un abordaje de precisión para el TNBC.

La incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS) en los laboratorios hospitalarios y el avance de la inteligencia artificial permitirán procesar grandes volúmenes de datos y generar algoritmos predictivos muy precisos. Estos avances exigirán un cambio de paradigma en anatomía patológica, bioquímica clínica y microbiología, donde los algoritmos de aprendizaje automático se perfilan como aliados para simplificar y abaratar los procesos. En conjunto, la integración de técnicas “ómicas”, secuenciación avanzada y herramientas digitales sentará las bases de una medicina de precisión real en el TNBC, capaz de reducir la toxicidad, mejorar el pronóstico y ofrecer tratamientos verdaderamente personalizados.

7. ÉTICA.

No aplica.

8. CONFLICTO DE INTERESES.

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.



Figura 4 Representación del flujo para la investigación de nuevos biomarcadores (Elaboración propia)

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Today [Internet]. [citado 2025 Jun 28]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en>
2. Registros de cáncer | Redecan [Internet]. [citado 2025 Jun 29]. Disponible en <https://redcan.org/es/registros-de-cancer>
3. Ayala De La Peña F, Silvia ·, Novoa A, Joaquín ·, Gregori G, Lucía ·, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* 2023 25:9 [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2025 Feb 27];25(9):2647–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03215-4>
4. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer Journal (United States)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 17];27(1):8–16. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2021/01000/epidemiology_of_triple_negative_breast_cancer_a3.aspx
5. Karim AM, Eun Kwon J, Ali T, Jang J, Ullah I, Lee YG, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023 Jun 1;212:115545.
6. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2025 Mar 8];121(12):991–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719684/>
7. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology.* 2012 Aug 1;23(SUPPL. 6):vi7–12.
8. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 9];27(1):8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475288/>
9. Vargo JA, Beriwal S, Ahrendt GM, Soran A, Johnson RR, McGuire K, et al. Molecular class as a predictor of locoregional and distant recurrence in the neoadjuvant setting for breast cancer. *Oncology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Mar 17];80(5–6):341–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791944/>
10. James M, Dixit A, Robinson B, Frampton C, Davey V. Outcomes for Patients with Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer in New Zealand. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Mar 17];31(1):17–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274766/>
11. Cai SL, Liu JJ, Liu YX, Yu SH, Liu X, Lin XQ, et al. Characteristics of recurrence, predictors for relapse and prognosis of rapid relapse triple-negative breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 17];13:1119611. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9978400/>
12. Baranova A, Krasnoselskiy M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, et al. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 17];15(2):153. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8999097/>
13. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Brasó-Maristany F, Sanfeliu E, Paré L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];75. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352396421005958>

14. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];19(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233559/>
15. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, et al. SEOM–GEICAM–SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Feb 27];25(9):2665–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03203-8>
16. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, for the Neoadjuvant Chemotherapy ET and TT for BCGEP. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Feb 27];39. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00503>
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2025 Mar 30];100(1):57–70. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867400816839>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2025 Jun 28];144(5):646–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
19. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 30];12(1):31–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
20. Alvarez-Frutos L, Barriuso D, Duran M, Infante M, Kroemer G, Palacios-Ramirez R, et al. Multiomics insights on the onset, progression, and metastatic evolution of breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 27];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38169859/>
21. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012 490:7418 [Internet]. 2012 Sep 23 [cited 2025 Mar 3];490(7418):61–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11412>
22. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Feb 27];121(7):2750–67. Available from: <https://expo.intgen.org/geo/>
23. Braunstein LZ, Riaz N. Microenvironmental Heterogeneity Among Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and the Promise of Precision Medicine. [cited 2025 Mar 8]; Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/112/7/661/5609117>
24. Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, et al. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 8];112(7):708–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665482/>
25. Senovilla L, Vitale I, Martins I, Tailler M, Paillet C, Michaud M, et al. An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy. *Science* (1979) [Internet]. 2012 Sep 28 [cited 2025 Mar 29];337(6102):1678–84. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1224922>
26. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Chan M, Hirakawa H, Suzuki A, et al. Tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in triple-negative breast cancer: its correlation with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 Nov 25 [cited 2025 Mar 29];148(3):525–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395319/>

27. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Peck KN, et al. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2025 Mar 30];9(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867857/>
28. Luan B, Ge F, Lu X, Li Z, Zhang H, Wu J, et al. Changes in the fecal microbiota of breast cancer patients based on 16S rRNA gene sequencing: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Mar 30];26(6):1480–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38217684/>
29. Devoy A, Torsney KM, Butler LM, Hughes DJ. Understanding and harnessing triple-negative breast cancer-related microbiota in oncology. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Nov 25 [cited 2025 Mar 30];12:1020121. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1020121/full>
30. Zoppino FCM, Guerrero-Gimenez ME, Castro GN, Ciocca DR. Comprehensive transcriptomic analysis of heat shock proteins in the molecular subtypes of human breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2025 Mar 30];18(1):1–17. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4621-1>
31. Nama S, Muhuri M, Di Pascale F, Quah S, Aswad L, Fullwood M, et al. MicroRNA-138 is a prognostic biomarker for triple-negative breast cancer and promotes tumorigenesis via TUSC2 repression. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2025 Mar 30];9:12718. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49155-4>
32. Díaz-Beltrán L, González-Olmedo C, Luque-Caro N, Díaz C, Martín-Blázquez A, Fernández-Navarro M, et al. Human Plasma Metabolomics for Biomarker Discovery: Targeting the Molecular Subtypes in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 30];13(1):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466323/>
33. Takayama T, Tsutsui H, Shimizu I, Toyama T, Yoshimoto N, Endo Y, et al. Diagnostic approach to breast cancer patients based on target metabolomics in saliva by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2016 Jan 15;452:18–26.
34. Mazzeo R, Sears J, Palmero L, Bolzonello S, Davis AA, Gerratana L, et al. Liquid biopsy in triple-negative breast cancer: unlocking the potential of precision oncology. *ESMO Open* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Mar 30];9(10):103700. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11421323/>
35. Palazón-Carrión N, Jiménez-Cortegana C, Sánchez-León ML, Henao-Carrasco F, Nogales-Fernández E, Chiesa M, et al. Circulating immune biomarkers in peripheral blood correlate with clinical outcomes in advanced breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 30];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34257359/>
36. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada M V., Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Mar 8];11(6):e0157368. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157368>
37. Lehmann BD, Colaprico A, Silva TC, Chen J, An H, Ban Y, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Feb 27];12(1):1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26502-6>
38. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 19:2 [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2025 Mar 8];19(2):91–113. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00565-2>
39. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021

- Jun 24 [cited 2025 Mar 10];384(25):2394–405. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105215>
40. Martín M, Stecklein SR, Gluz O, Villacampa G, Monte-Millán M, Nitz U, et al. TNBC-DX genomic test in early-stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant taxane-based therapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 Sep 2];36(2):158–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419289/>
 41. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 22 [cited 2025 Mar 10];384(16):1529–41. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
 42. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Rinaldi L, Palmiotti G. Ladiratuzumab vedotin for metastatic triple negative cancer: preliminary results, key challenges, and clinical potential. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 10];31(6):495–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171746/>
 43. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2025 Mar 10];379(22):2108–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
 44. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2025 Mar 8];396(10257):1090–100. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067362031953X>
 45. Pak LM, Morrow M. Addressing the problem of overtreatment in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 30];22(5):535. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9448354/>
 46. Delaloge S, Khan SA, Wesseling J, Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *The Lancet* [Internet]. 2024 Jun 22 [cited 2025 Mar 30];403(10445):2734–46. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673624004252>
 47. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012 481:7381 [Internet]. 2012 Jan 18 [cited 2025 Mar 30];481(7381):306–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature10762>
 48. Chemotherapy induces clonal selection of TP53 mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014 12:2 [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2025 Mar 30];12(2):64–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.231>
 49. He X, Liu X, Zuo F, Shi H, Jing J. Artificial intelligence-based multi-omics analysis fuels cancer precision medicine. *Semin Cancer Biol*. 2023 Jan 1;88:187–200.
 50. Hu Y, Bian J, Chen W, Shi J, Wei X, Du Y, et al. Androgen receptor-induced lncRNA SOX2-OT promotes triple-negative breast cancer tumorigenesis via targeting miR-320a-5p-CCR5 axis. *J Biol Chem* [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 Mar 30];301(4):108428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118451/>



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ed
Uva EDICIONES
Universidad
Valladolid

Formación breve en RCP en Educación Secundaria: análisis del aprendizaje y la autoconfianza adquirida.

Short CPR training in secondary schools: analysis of learning and self-confidence improvement.

Raúl Ortega de la Torre¹, Diego Benavides Cobos²

¹ Médico Residente de Anestesiología y Reanimación. HGU Gregorio Marañón, Madrid, España.

² Graduado en Ingeniería Biomédica, Instituto de las Tecnologías Avanzadas de la Producción, Universidad de Valladolid, España.

Recibido: 30/07/2025

Aceptado: 31/08/2025

Correspondencia: raulortegamedicina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.55-69>

RESUMEN: La parada cardiorrespiratoria (PCR) es una causa relevante de mortalidad, donde la actuación del primer testigo resulta clave. Este estudio analiza la eficacia de un taller de RCP básica de 1 hora, impartido a 125 estudiantes de 3º de ESO. La formación combinó teoría y práctica, siguiendo las recomendaciones del ERC. Se evaluaron los conocimientos y la confianza del alumnado antes y después del taller mediante un cuestionario. Los resultados muestran un aumento significativo en la puntuación media y en la autoconfianza para actuar ante una emergencia. También se analizó el impacto del taller en función de la formación previa y la percepción subjetiva de competencia, observándose que aquellos con exceso de confianza inicial no obtuvieron mejores resultados. El profesorado valoró de forma positiva la metodología y la participación del alumnado. Este tipo de intervenciones breves son útiles y viables en el entorno escolar, aunque es necesario investigar la retención de conocimientos y establecer una periodicidad.

PALABRAS CLAVE: RCP, ESO, parada cardiaca, formación en primeros auxilios.

ABSTRACT: Cardiac arrest is a major cause of death where early bystander action is vital. This study evaluated the effectiveness of a one-hour basic CPR class delivered to 125 secondary school students. The session included theoretical and practical components based on European Resuscitation Council guidelines. Knowledge and confidence were assessed through pre- and post-training questionnaires. Results showed a significant increase in average scores and in students' confidence to act during emergencies. The impact of the class was also analysed based on prior training and subjective perception of competence, where we could see that those with initial overconfidence did not necessarily achieve better results. Teachers rated the methodology and participation positively. Short interventions like this are effective in school settings, though long-term retention should be further studied.

KEYWORDS: CPR, secondary school, cardiac arrest, first aid training.

1. INTRODUCCIÓN

Las **enfermedades isquémicas del corazón** lideran las causas de muerte en España según los resultados publicados en el INE en los años 2023 y primer trimestre 2024. (1)

La **parada cardiorrespiratoria** se define como un cese, brusco e inesperado reversible de las funciones cardíaca y respiratoria espontáneas. Se trata de una situación tiempo-dependiente, y se ha comprobado que las maniobras de reanimación precoz pueden duplicar o triplicar la supervivencia (2). El 80% de los casos de PCR extrahospitalaria se debe a una fibrilación ventricular (FV), una arritmia que puede revertirse eficazmente mediante desfibrilación, con una tasa de éxito del 90%, en el primer minuto, pero que disminuye rápidamente: por cada minuto sin desfibrilar, la probabilidad de supervivencia se reduce entre un 10-15%, llegando a ser casi nula pasados 10-12 minutos. (3) Sin embargo, hoy en día, menos del 30% de los testigos inician maniobras de RCP, lo que pone de manifiesto una grave debilidad en el primer eslabón de la cadena de supervivencia. (3) Es por esto que **formar a la población** sobre la reanimación cardiopulmonar supone un aumento de la tasa de supervivencia ante una PCR (4).

La **reanimación cardiopulmonar** (RCP) abarca el conjunto de maniobras encaminadas a revertir la situación de PCR, pudiéndose diferenciar una RCP básica, de una avanzada. La diferencia básica entre ambos conceptos radica en que la primera tiene como objetivo sustituir la función pulmonar y circulatoria hasta que llegan equipos especializados, sin necesidad de equipación médica avanzada, mientras que la segunda busca revertir la parada, realizando un tratamiento definitivo (5).

Según las guías clínicas publicadas en 2021 por la **European Resuscitation Council** (6) sobre soporte vital básico, debemos de seguir una serie de pasos ante una sospecha de una parada cardíaca:

- **Mirar por la seguridad:** estar seguro de que la víctima, los alrededores y tú mismo como reanimador no estéis en peligro.
- **Reconocer una PCR:** primero sacudir desde los hombros a la víctima, y preguntarle cómo está elevando la voz para valorar si responde. Ante la ausencia de respuesta, debemos realizar la maniobra frente-mentón para abrir la vía aérea, y poder valorar si respira viendo si asciende el pecho, y si escuchamos o notamos su respiración, algo que debe llevar menos de 10 segundos.
- **Alertar a los servicios de emergencia:** Si no apreciamos una respiración normal llamamos a los servicios de emergencia y no abandonamos al paciente. En este momento es importante pedir un desfibrilador, pero si estás solo no deberás dejar solo a la víctima.
- **Iniciar compresiones torácicas:** se deben realizar compresiones de entre 5-6 cm situando la mano en la mitad inferior del esternón de la víctima, con los brazos extendidos para situarnos verticalmente encima de su pecho. Se debe evitar separar las manos del pecho del paciente, y las interrupciones, con el objetivo de alcanzar un ritmo de 100-120 compresiones por minuto.
- **Utilizar un desfibrilador semiautomático (DESA):** La utilización de desfibrilador puede ser a través de un desfibrilador semiautomático, que es aquel que realiza el diagnóstico del tipo de arritmia y señala si está indicado realizar una descarga, necesitando de que el reanimador la realice, o un desfibrilador automático, que procede a dar la descarga sin necesidad del reanimador. Es importante que, si se recomienda desfibrilar, nos aseguremos de que nadie

esté tocando a la víctima y que, a continuación, se reanuden las compresiones sin desconectar los electrodos.

Se pueden combinar las compresiones torácicas con **insuflaciones** en ciclos de 30 compresiones y 2 insuflaciones, pero solo si eres personal entrenado para ello. Para su correcta realización debemos de abrir la boca de la víctima mientras mantenemos su mentón elevado, abriendo así la vía aérea con la maniobra frente-mentón. A continuación, realizamos una inspiración normal, que liberamos abarcando la boca del paciente con la nuestra, mientras con los dedos evitamos que se escape el aire por los orificios nasales. Realizaremos una insuflando durante 1 segundo, observando cómo se eleva el pecho del paciente. No se debe interrumpir las compresiones más de 10 segundos para estas maniobras, de forma que reiniciemos cuanto antes las compresiones torácicas. (6)

Las maniobras de resucitación **no se deben parar** hasta que un profesional sanitario nos lo indique, la víctima tenga claros signos de recuperación, o la imposibilidad de seguir por el esfuerzo requerido. Si el paciente no respondiese, pero respirase con normalidad, se debe colocar en **posición de seguridad** y reevaluar al paciente, ya que si el paciente se deteriora puede ser necesario iniciar maniobras de RCP. (7)

La **cadena de supervivencia** (CS) alberga los pasos a seguir ante una PCR que se relacionan con un aumento en la supervivencia. Esta fue definida en 1991 por la American Heart Association (AHA) (8), que incluía la activación rápida de los servicios de urgencia, la realización de maniobras de RCP, desfibrilación temprana y asistencia vital avanzada por profesionales. Sin embargo, se describe que el primer reanimador realiza un 50-75% o un 60-80% de los eslabones de las CS del ERC o de la AHA, respectivamente (8). Por lo que en 2015 ya se hicieron recomendaciones claras por parte la AHA acerca de la formación de los reanimadores (9), con la creación del **ciclo de supervivencia**, que incluye como primer paso la formación a la población general, y facilitar la colocación de desfibriladores accesibles. Algo apoyado por parte de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) (10), quien en un editorial de su revista explican que, según sus estudios, más del 60% de los pacientes alcanzan un aprendizaje satisfactorio, manteniéndolo 1 año después 2/3 partes, siendo las chicas las que alcanzan mayor rendimiento que los chicos, y siendo ligeramente inferiores los resultados en el caso en el que los formadores son personal del centro.

Aunque se considera que a partir de los 13 años y 50 kg los **estudiantes** suelen tener la capacidad física y cognitiva necesaria para realizar maniobras de RCP (11), esto no excluye a los más pequeños. Incluso a edades tempranas, aprender los pasos básicos de la cadena de supervivencia, como alertar al 112, puede ser decisivo. La evidencia científica muestra que la eficacia de la reanimación está estrechamente relacionada con la calidad del **entrenamiento recibido** y con el **tiempo transcurrido** desde la última formación. (5)

La **escuela** es el entorno ideal para esta formación, ya que casi toda la población pasa por ella en los países desarrollados. Además, los jóvenes suelen estar presentes en espacios públicos donde es más probable presenciar una parada cardiorrespiratoria, y están más dispuestos a actuar. Por ello, incluir talleres de RCP en los colegios es una estrategia factible, y con una repercusión deseable. (10)

Este conjunto de evidencias subraya la importancia de **impulsar de forma prioritaria la formación en RCP**, no solo entre los profesionales sanitarios, sino también en la población general. El entorno escolar, en particular, representa un escenario clave, ya que permite generar un impacto sostenido y amplio en el tiempo.

2. OBJETIVO

El objetivo principal del estudio es evaluar la utilidad de un taller de RCP impartido de forma puntual a estudiantes de Educación Secundaria Obligatoria de una forma objetiva y su autoconfianza.

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Establecer un taller con metodología docente adecuada para la enseñanza de RCP a estudiantes de educación secundaria obligatoria.
- Formar a estudiantes de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) en Reanimación Cardiopulmonar (RCP) básica.
- Valorar otras posibles variables que puedan influir en la utilidad del taller.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un **estudio observacional, prospectivo y analítico**, en una muestra de alumnos de tercer curso de Educación Secundaria Obligatoria del IES Condesa Elyo Alfonso de Valladolid.

3.1. MUESTRA

La **muestra** abarca los 125 estudiantes que acudieron a clase el día programado para el taller, matriculados en la asignatura de Biología y Geología. Esta materia incorpora, entre sus contenidos transversales, aspectos de formación integral y de Educación para la Salud, en cuyo marco se contextualizó la actividad.

3.2. CONTENIDOS DEL CURSO

El taller inicia con una pequeña introducción sobre la importancia de la RCP en situaciones de emergencia. A continuación, se describe el algoritmo a seguir en caso de que el paciente no responda a los estímulos utilizando las indicaciones de las guías de 2021 de **la European Resuscitation Council** sobre soporte vital básico, y la cadena de supervivencia, tanto de la AHA como la ERC, (6–8) de esta forma, se intenta conseguir que los estudiantes sepan cómo actuar y en el orden correcto ante una persona inconsciente en la calle, y cuál es y cuando hay que llamar al teléfono de urgencias. Seguidamente se describe y se hace una demostración de las técnicas correctas de la apertura de vía aérea y de las compresiones torácicas ante una parada cardio respiratorio, así como el uso del DESA. Terminamos la actividad practicando distintas situaciones con los muñecos de RCP en grupos más pequeños, revisando y dando retroalimentación para la correcta realización de la técnica, así como de la comunicación entre los participantes y con los figurados servicios de emergencia. Para terminar, hacemos una demostración práctica del uso del DESA.

La parte teórica tuvo una duración aproximada de 15 minutos, seguida de 35-40 minutos de práctica en grupos con una **ratio estudiante/formador** de entre 6,25 y 10,2. Aunque esta proporción fue ligeramente superior a la recomendada (5-10) (12), se priorizó que los formadores contaran con experiencia previa tanto recibiendo como impartiendo talleres de RCP, y que, al menos uno de los

recibidos, estuviera acreditado por la Escuela de Urgencias y Emergencias de Castilla y León, avalada por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

Para la elaboración y exposición de la presentación dirigida a estudiantes de 3º de ESO sobre Reanimación Cardiopulmonar (RCP), se ha seleccionado **PowerPoint 2024** como herramienta principal debido a la facilidad para incluir elementos multimedia e interactivos, que facilitan un aprendizaje activo y participativo, necesario para captar la atención del alumnado adolescente. En el momento práctico se seleccionaron formadores estudiantes de grado que habían recibido formación en RCP tanto curricular como extracurricular. Se utilizaron muñecos de RCP diseñados específicamente para tal fin, prestados por la Academia de Alumnos Internos de la facultad de medicina de la Universidad de Valladolid, así como por la asociación de estudiantes AIEME.

3.3. EVALUACIÓN DEL CURSO

Se realizaron **dos cuestionarios** sobre el conocimiento de RCP: el primero, previo al curso; y el segundo tras el mismo. En este cuestionario se hace referencia a la confianza sobre sus propios conocimientos previos sobre RCP, sobre la actuación ante distintos escenarios clínicos, la forma de identificar una PCR, el teléfono de emergencias, el orden correcto de la actuación, y cuando parar las maniobras. Las preguntas se obtuvieron de estudios similares en la bibliografía (4,13,14) Se obtiene una puntuación en una escala del 0 al 9 (figura 1). Se comparan los resultados entre los cuestionarios para analizar el grado de adquisición de conocimientos.

También obtuvimos **retroalimentación** por parte de los **docentes**. Se hizo un cuestionario acerca de la frecuencia con la que se realizaban estos talleres, y el grado de adecuación de la metodología, duración y proporción teórico-práctica del taller, así como la actitud, interés, actitud, atención y grado de aprovechamiento de la actividad que percibieron en sus alumnos de forma subjetiva.

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS

En base al formulario, se han comparado diferentes variables obtenidas a partir de las respuestas que han realizado los asistentes a cada una de las preguntas, así como su relación con su nota en el cuestionario, que resume sus conocimientos teóricos sobre RCP. Para estudiar si existen diferencias significativas entre las distintas variables se han utilizado distintas pruebas en función de las características de su distribución de probabilidad. En este caso, las diferencias entre grupos se han realizado utilizando el test de Wilcoxon, ya que se trata de una comparación entre grupos pareados (mismos sujetos en distintos momentos temporales) y se ha comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk que no se ajustan a una distribución de probabilidad normal. A continuación, se describe qué propiedad del experimento se ha evaluado y qué variables se han utilizado para ello.

3.4.1. MEJORA EN LOS CONOCIMIENTOS TEÓRICOS SOBRE RCP

Para evaluar el impacto que ha tenido el taller en los conocimientos teóricos que poseen los alumnos, se ha comparado la nota obtenida en el cuestionario previo y posterior a la realización del taller. Esta comparación nos aporta conocimiento general sobre la utilidad del taller sin tener en cuenta las diferencias de conocimientos previos o la sesión a la que acudieron.

Taller de RCP

Facultad de Medicina Valladolid

Nombre:		Edad:	
Apellidos:			
O Hombre	O Mujer	Grado:	Curso:

1. ¿Crees saber lo que es la RCP?

a. Si

b. No

c. Más o menos.

2. Si te encuentras a tu abuelo tendido en el suelo ¿qué es lo primero que tienes que hacer?

a. Pedir ayuda gritando por la puerta de casa.

b. Intentar despertarle, gritándole, mirar a ver si responde, incluso dándole unas bofetadas.

c. Lo primero sería llamar a emergencias.

d. Colocarle en posición lateral de seguridad.

3. Si no responde, ¿cuál es el primer número que tienes que marcar?

a. 091

b. El de tu madre

c. 911

d. 112

4. ¿Qué palabra es clave para definir el estado de tu abuelo?

a. Sopa

b. Muy grave

c. Inconsciente

d. Parada cardiaca.

5. Si respira, ¿Qué puedes hacer en primer lugar mientras llega la ayuda?

a. Iniciar masaje cardiaco.

b. Colocar en posición lateral de seguridad (PLS).

c. Darle de beber

d. Hacerle el boca a boca.

6. Si no respira ¿qué harías?

a. PLS (posición lateral de seguridad)

b. Iniciar masaje cardiaco

c. Darle de beber

d. Dar vueltas alrededor

7. ¿Cuál es el número mágico para dar masaje cardiaco?

a. 1 compresión/2 ventilaciones

b. 30 compresión/2 ventilaciones

c. 15 compresión/2 ventilaciones

8. Como identificamos que una estamos en una parada cardiorrespiratoria:

a. No respira + no tiene pulso.

b. Inconsciente + no tiene pulso.

c. Inconsciente + no respira.

9. Si encuentra una persona desplomada en el suelo, señala el orden correcto:

a. Si no respira, llamo al teléfono de urgencias.

b. Sacudo suavemente a la persona y le pregunto: ¿Se encuentra bien?

c. Comienzo a hacer compresiones torácicas en el centro del pecho.

d. Miro por mi seguridad y la de la zona.

e. Si no responde, abro la boca y compruebo si respira.

10. ¿Cuánto tiempo se deben seguir haciendo maniobras RCP?

a. Hasta que no podamos físicamente.

b. Hasta que llegue una asistencia más cualificada.

c. Hasta que el paciente se recupere.

d. Todas son correctas

Taller de RCP

IES Condesa Eylo Alfonso

Nombre:		Curso:	
Apellidos:			
O Hombre	O Mujer	Ciudad de nacimiento:	Edad:

1. ¿Habías recibido formación con anterioridad sobre RCP?

a. Si, y practicamos.

b. Si, pero no practicamos.

c. No he recibido ninguna formación sobre RCP.

2. Si has recibido algún taller, especifica donde (colegio, instituto, voluntariado...):

3. Si has recibido algún taller, especifica cuantos:

4. ¿Crees que ahora estás preparado para enfrentar una situación en la que una persona esté inconsciente inicialmente?

a. No, no creo que haya sido especialmente útil el taller.

b. No, me haría falta más conocimiento/práctica.

c. Si, pero ya lo estaba antes del taller.

d. Si, mejor que antes.

5. Añade cualquier opinión, sugerencia o consejo que pueda sernos de ayuda para futuras ocasiones:

.....

.....

.....

Taller de RCP

Facultad de Medicina Valladolid

Nombre del profesor:		Edad:	
O Hombre		O Mujer	
Ciudad de nacimiento:		Curso:	

1. ¿En el centro se organizan talleres de este tipo frecuentemente?

a. Menos de 1 vez al año.

b. 1 vez al año.

c. Más de 1 vez al año.

2. Evalúa del 1 al 10 la adecuación de contenidos teóricos con respecto al tiempo dedicado:

3. Evalúa del 1 al 10 la adecuación la metodología empleada en el taller:

4. Evalúa del 1 al 10 la adecuación de la duración del taller:

5. ¿Cree que es útil comenzar con la enseñanza de estos conceptos y maniobras prácticas en estudiantes de esta edad?

a. Si, incluso en más pequeños.

b. Si, 3º ESO es un buen momento.

c. No, aún es pronto.

6. ¿Cree usted que sería recomendable que estos talleres se repitan de forma reglada para los estudiantes de este curso a partir de ahora?

a. No, no lo veo necesario.

b. No lo sé.

c. Si.

7. ¿Los profesores os veis preparados para recordar estos conceptos a los alumnos a lo largo del curso?

a. No, de ninguna manera.

b. Si tuviéramos material de apoyo, sí.

c. Ya lo hacíamos antes de este taller.

8. Indica del 1 (nada de acuerdo) al 5 (totalmente de acuerdo):

a. La actitud inicial de los alumnos es adecuada.

b. Los alumnos muestran interés por la formación.

c. Los alumnos manifiestan una actitud participativa.

d. Los alumnos se muestran atentos.

e. Los alumnos han aprovechado la hora incorporando conceptos y habilidades.

9. Añade cualquier opinión, sugerencia o consejo que pueda sernos de ayuda para futuras ocasiones:

.....

.....

.....

Figura 1. Cuestionarios entregados: A los estudiantes previo al taller (A), posterior al taller (B y C); a al profesorado (D). Elaboración propia.

3.4.2. MEJORA DE LOS CONOCIMIENTOS EN FUNCIÓN DE LA FORMACIÓN PREVIA EN RCP

No todos los alumnos parten de la misma base en cuanto a conocimientos previos en RCP. Por ello, se ha estimado oportuno comparar cuál ha sido el impacto del taller en los alumnos teniendo en cuenta su formación previa para evaluar si la dificultad de los contenidos del taller es adecuada en función de sus conocimientos previos.

3.4.3. MEJORA DE LA CONFIANZA DE LOS ALUMNOS ANTE UNA SITUACIÓN DE EMERGENCIA

Como hemos comentado, ante situación de emergencia causada por una parada cardiorrespiratoria es crucial la actuación de la población general para mantener a la persona con vida. Por ello, no solamente son importantes los conocimientos que tenga la población sobre la manera de conducir la situación, sino también la confianza que tengan para atreverse a evaluar la víctima en un primer lugar, y actuar en consecuencia posteriormente. Por ello, se ha comparado la confianza que tienen en sus conocimientos de RCP antes del taller obtenida de la primera pregunta del formulario, y la confianza que tendrían después de realizar el taller con una pregunta específica para ello.

3.4.4. IMPACTO DEL TALLER EN BASE A LA CONFIANZA INICIAL DE LOS ALUMNOS

En el apartado 3.1.2 se ha explicado la importancia que tiene comparar el impacto del taller en función de la formación previa que posee cada alumno. En este caso, se ha comparado su impacto en la puntuación en función de los conocimientos que cada alumno cree que tiene de manera subjetiva. Esta comparación puede aportar información sobre si, efectivamente, los alumnos que creen que están más preparados realmente lo están y si aprovechan más el taller o, por el contrario, existe un exceso de confianza en sus conocimientos y puede incluso a llevar a estos alumnos a prestar menos atención a las indicaciones de los formadores.

3.4.5. IMPACTO DEL TALLER EN BASE A LA CONFIANZA FINAL DE LOS ALUMNOS

Al igual que es importante evaluar el impacto del taller en base a la confianza previa que tienen los alumnos, también es importante evaluar el impacto que ha tenido el taller en la puntuación de los alumnos en base a la confianza final. Esto nos puede ayudar a ver si la confianza final está fundada en una mayor nota, o si los alumnos que han experimentado una mejora de manera subjetiva, realmente la han experimentado.

3.4.6. IMPACTO DEL TALLER EN FUNCIÓN A LA SESIÓN A LA QUE SE ACUDIÓ

El taller se impartió en tres sesiones. Aunque en todas ellas se han impartido los mismos contenidos, y con el mismo tiempo para cada una de ellas, se ha querido comprobar si alguna de ellas tuvo resultados mejores o peores, y en cuáles de ellas el taller tuvo un impacto importante en los conocimientos de los alumnos.

4. RESULTADOS

Las gráficas con los resultados de las comparaciones definidas en el apartado 3.1 se muestran a continuación. En aquellas que se han utilizado test estadísticos para identificar si existen diferencias significativas entre los grupos se muestra un código que hace referencia al grado de significatividad. Concretamente **** $\Rightarrow p < 0.0001$, *** $\Rightarrow p < 0.001$, ** $\Rightarrow p < 0.01$, * $\Rightarrow p < 0.05$ y ns \Rightarrow no existen diferencias significativas.

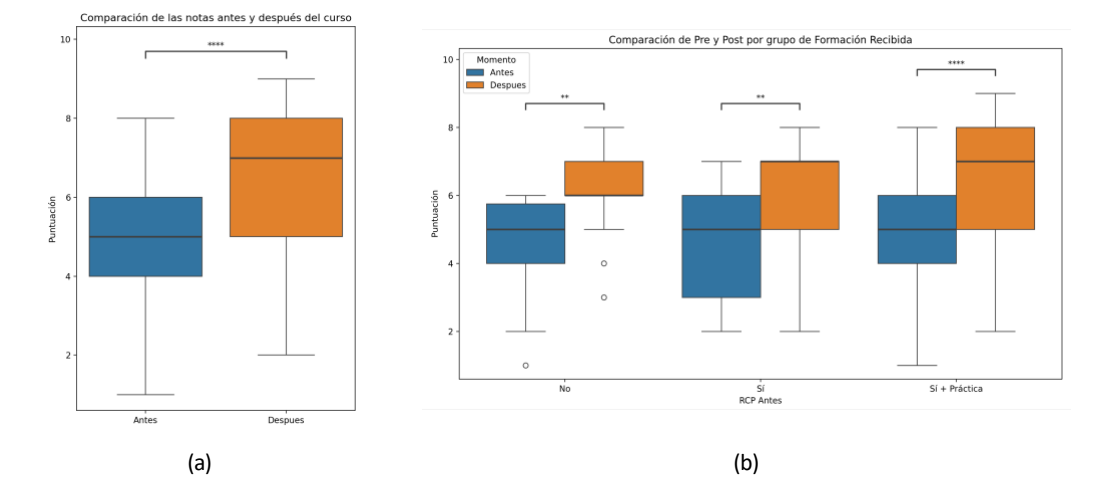


Fig. 2. Comparación general de la puntuación antes y después del taller (a) y diferenciadas por la formación previa que habían recibido los asistentes del taller.

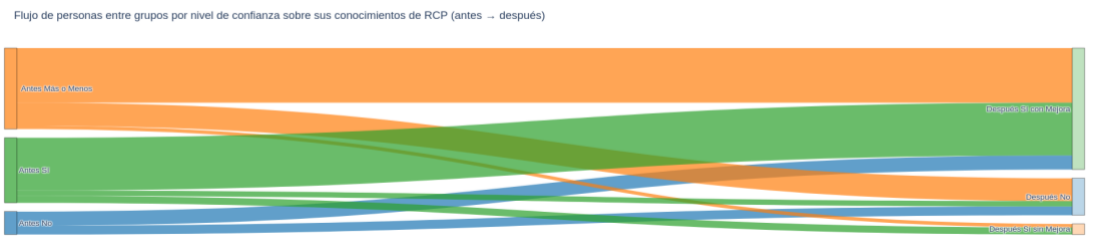


Fig. 3. Representación del flujo de personas según la percepción subjetiva que tenían sobre sus conocimientos de RCP antes del taller y su confianza para enfrentarse a una situación de emergencia después del taller.

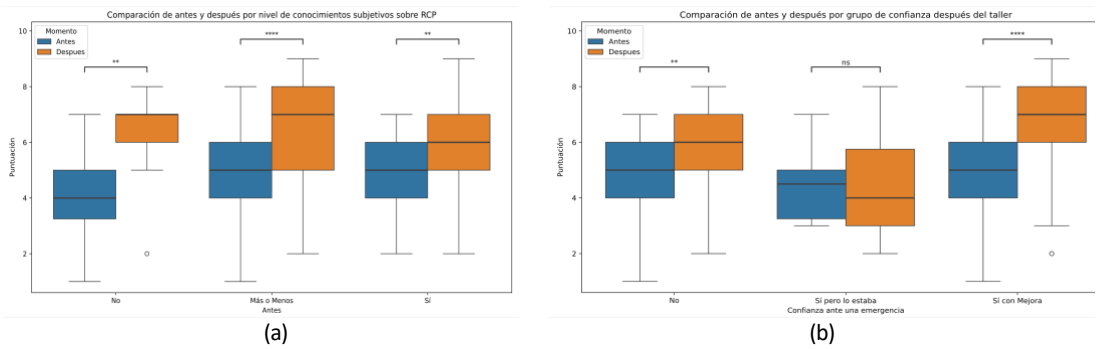


Fig. 4. Comparación de las notas dependiendo de la confianza previa de los alumnos en sus conocimientos de RCP (a) y de su confianza a la hora de enfrentarse a una emergencia de posible parada cardiorrespiratoria (b).

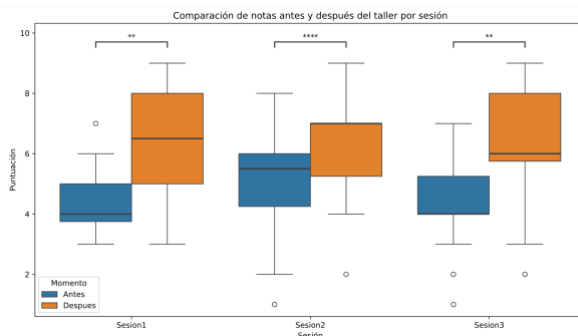


Fig. 5. Comparación de la puntuación de los alumnos en función de la sesión a la que acudieron.

Comenzando con la métrica más general de este trabajo, la diferencia de notas en el **cuestionario antes y después del taller** (Fig. 2a), se puede apreciar que la puntuación de los alumnos en general ha ascendido significativamente ($*** \Rightarrow p < 0.0001$) de una nota mediana de 5 puntos hasta 7 puntos.

Atendiendo a las comparaciones específicas del curso, se han visto diferencias significativas en las notas antes y después del cuestionario también diferenciando a los alumnos en función de la **formación previa** que habían recibido (Fig. 2b), teniendo una magnitud de efecto mayor ($\delta = 0.67$) en los alumnos que no habían recibido formación previa. Además, puede verse que la nota mediana de todos los grupos en un principio fue idéntica, pero no fue así la nota al final del taller, que fue más baja en el grupo sin formación previa (6 puntos) respecto a los otros dos (7 puntos).

En la Fig. 3. Se ha comparado de manera visual cuál es el **grado de confianza de los asistentes** al taller **sobre sus conocimientos de RCP** antes y después del taller. En este caso la pregunta inicial se refería a si los alumnos creían saber lo que era la RCP, a diferencia de la pregunta final, que cuestionaba si los asistentes se veían capacitados a atender una emergencia causada por una posible parada cardiorrespiratoria. En este caso, las respuestas podían ser “No, no creo que haya sido especialmente útil el taller”, “No, me haría falta más conocimiento/práctica”, “Sí pero ya lo estaba antes del taller” y “Sí, mejor que antes”. Como se puede ver en la Fig. 3, el grupo predominante inicialmente fueron los alumnos que se veían más o menos preparados (47.91%), suponiendo los alumnos preparados un 38.54%. Por otro lado, tras el taller, la mayoría de los alumnos (71.8) se veían preparados para reaccionar ante una situación de emergencia y creían que el taller había mejorado su preparación, aumentando en menor medida los que creen que no están preparados y representando a una pequeña minoría los que creyeron estar igual de preparados que antes del curso. Por otro lado, también se ha visto que una pequeña parte de los alumnos que creían saber lo que era la RCP, tras el taller, han llegado a la conclusión de que no están listos para enfrentar una emergencia.

La Fig. 4 muestra la puntuación de los alumnos en el cuestionario en base a sus conocimientos subjetivos antes del taller (Fig. 4a) y su confianza ante una emergencia después del taller (Fig. 4b). En la Fig 4a se puede ver que solamente para el grupo que no tenía conocimientos sobre RCP la nota mediana era ligeramente más baja (4 puntos) que para el resto (5 puntos). En cambio, puede verse que para el grupo que sí creían tener conocimientos antes del taller, su crecimiento en nota mediana es inferior al de los otros dos grupos (6 puntos en comparación con los 7 puntos de puntuación mediana), aunque en todos los casos se hallaron diferencias significativas ($p < 0.01$) entre las puntuaciones antes y después del taller. En la Fig. 4b se puede ver la diferencia entre las notas en función de la confianza que sienten que tienen a la hora de enfrentarse a una emergencia. En este caso el único grupo que no ha tenido diferencias significativas entre la puntuación antes y después del

taller es aquel que cree que está preparado para una emergencia y que el taller no le ha servido para mejorar. Además, este grupo también es el que menor nota mediana tiene antes del curso (4,25 contra 4,5 del resto de grupos). En los otros dos grupos sí que se han encontrado diferencias significativas, siendo la magnitud del efecto del curso mayor ($\delta = 0.60$) en el grupo que sí que cree que el taller ha servido para mejorar sus conocimientos y destreza, lo que hace pensar que su pensamiento subjetivo está en lo cierto, ya que se avala con unos mejores resultados en el cuestionario.

Finalmente, en la comparación entre sesiones representada en la Fig 5. se ha visto que en todas ellas las puntuaciones después del taller han incrementado significativamente ($p < 0.01$) respecto de las puntuaciones previas. En este caso los alumnos pertenecientes a la sesión 2 comenzaron con una nota mediana superior (5,5 puntos contra 4 puntos), situándose posteriormente con una nota posterior también algo mayor (7 puntos contra 6,5 y 6 puntos respectivamente). En cambio, el aumento de nota mediana en todas las sesiones fue similar, por lo que el impacto fue significativamente positivo en todas ellas.

El taller ha sido valorado por el profesorado docente presente en las aulas durante su impartición, favorablemente en cuanto a contenidos teóricos, metodología y duración, considerándolo útil para estudiantes de 3º ESO, incluso en cursos inferiores. En cuanto a la valoración del grado de aprovechamiento del taller por parte de sus estudiantes la consideran plena, con un interés, participación y atención alto, aunque su actitud inicial no fuera la más favorable.

Variable	Grupo	Antes		Después		Diferencias		
		Mediana	SD	Mediana	SD	p-valor	Cliff's δ	IC
Conocimientos Subjetivos Previos	No	4.00	1.53	7.00	1.56	**	0.73	[0.39, 0.98]
	Más o menos	5.00	1.62	7.00	1.81	****	0.50	[0.30, 0.69]
	Sí	5.00	1.44	6.00	1.68	**	0.37	[0.12, 0.60]
Confianza después del taller	No	5.00	1.55	6.00	1.56	**	0.31	[-0.04, 0.61]
	Sí pero ya lo estaba	4.50	1.52	4.00	2.26	ns	-0.06	[-0.70, 0.64]
	Sí con mejora	5.00	1.58	7.00	1.53	****	0.60	[0.46, 0.73]
Sesión	Sesión 1	4.00	1.25	6.50	1.77	**	0.57	[0.30, 0.81]
	Sesión 2	5.50	1.65	7.00	1.66	****	0.44	[0.24, 0.81]
	Sesión 3	4.00	1.54	6.00	1.79	**	0.55	[0.22, 0.81]
Puntuación Global	---	5.00	1.58	7.00	1.53	****	0.60	[0.46, 0.73]
	No	5.00	1.42	6.00	1.37	**	0.67	[0.39, 0.91]
Formación Recibida	Sí	5.00	1.54	7.00	1.73	**	0.47	[0.19, 0.72]
	Sí+Práctica	5.00	1.60	7.00	1.84	****	0.45	[0.25, 0.63]

Tabla 1. Resumen de las variables estudiadas junto con sus características estadísticas y el grado de significación de sus diferencias antes y después del curso, además de la magnitud del efecto del curso.

5. DISCUSIÓN:

Hemos podido impartir el taller de RCP a un total de 125 estudiantes de 3º ESO. La PCR es una patología frecuente en nuestro medio, y su tratamiento precoz es importante, por lo que formar a la población general en este aspecto es clave. (3,5,8,11)

Hay evidencia de que la implementación de programas educativos en RCP básica en el ámbito escolar es viable y beneficiosa (13); no obstante, la principal dificultad radica en garantizar su consolidación y continuidad en el tiempo. En nuestro caso, se ha llevado a cabo una intervención puntual, de aplicación más sencilla para algunos centros, que ha mostrado ser eficaz para incrementar tanto los conocimientos del alumnado como su confianza ante una posible situación de emergencia. Ello no implica que deba renunciarse a la creación de programas educativos más amplios y estructurados, ya que estos favorecen una buena formación de forma longitudinal de una población diana especialmente importante, ya que serán los adultos el día de mañana, y son capaces de transmitir sus inquietudes a su entorno.

La elección del nivel escolar en el que se planteaba el taller fue compleja, se ha comprobado que cerca de la mitad de estudiantes entre 13-14 años ya hacen compresiones comparables a las de un adulto, siendo su explicación y entrenamiento apropiadas. (11) La mayor parte de los estudiantes que estudiamos tienen entre 14-15 años, lo que facilita la práctica con los muñecos de RCP. Subjetivamente, los formadores coincidimos en que la mayoría de ellos sí eran capaces de realizar buenas compresiones, mientras que había un grupo que por su complejidad podría tener más dificultades. Sin embargo, esto no significa que no puedan aprender correctamente la técnica, ni el algoritmo a seguir en un escenario simulado. (11) Por otro lado, los expertos en educación consideran que este aprendizaje ejerce un efecto beneficioso en el crecimiento personal de los niños, y mejora su autoestima, su actitud y empatía hacia los primeros auxilios y capacidad de ayuda a los demás. (13)

En el taller que hemos realizado hemos conseguido un aumento de dos puntos en los resultados en la prueba, desde una mediana de 5 hasta 7, en una escala del 0 al 9. En otros estudios en los que se valora la eficiencia teórico-práctica de RCP a través de una escala del 0 al 10 sobre la adquisición de conocimientos (4) se ha podido aumentar en 3.1 puntos la nota media inicial, superior al obtenido en nuestro taller. Esta diferencia podría explicarse por la mayor duración de la intervención en dichos trabajos, que duplicaba el tiempo de formación (dos horas frente a la única hora de nuestra actividad). Disponer de más tiempo resulta claramente beneficioso tanto para consolidar el aprendizaje como para desarrollar adecuadamente las habilidades prácticas, aunque ello supone una limitación importante a la hora de integrar este tipo de formaciones dentro del currículo escolar.

El taller se impartió a un total de 3 grupos de distintos tamaños, intentando aumentar el número de formadores cuando el grupo era más numeroso. Hemos conseguido una ratio instructores/estudiantes mayores de lo recomendado por la literatura, sin embargo, menor que la obtenida en otros artículos similares en la literatura. (15) En las tres ocasiones hemos obtenido una diferencia significativa entre el resultado previo y posterior al taller, siendo mayor en el segundo grupo, algo que relacionamos con ser aquel que tiene mayor muestra.

En cuanto a las comparaciones por nivel de confianza en sus conocimientos antes y después del taller, se ha comprobado que los alumnos que creían tener más conocimientos antes del taller no solamente no obtuvieron mejor nota en el cuestionario previo, sino que su incremento fue inferior respecto al resto de grupos. En el caso de la confianza posterior al curso es incluso más sorprendente, ya que

aquellos alumnos que creen que estaban preparados y que el curso no les ha servido para mejorar son los que obtuvieron menos puntuación en el cuestionario inicial y no mejoraron significativamente después del taller. Esto hace pensar que quizá ha existido un grupo de alumnos que han tenido un exceso de confianza a la hora de enfrentar el curso, creyendo que tenían conocimientos que realmente no tenían al no reflejarse en la puntuación del cuestionario previo y prestando menos atención de la necesaria durante el taller, lo que se ha reflejado en su nota posterior. Conociendo este suceso, quizás sería una buena idea intentar identificar durante el curso a aquellos alumnos que presten menos atención o tengan un exceso de confianza para involucrarlos de manera más directa en el taller e intentar que sus conocimientos mejoren.

En definitiva, se ha visto que el curso ha tenido un impacto significativo, ya no solo en los resultados de la prueba objetiva, sino también en la confianza de los alumnos ante una posible emergencia, aspecto crucial a la hora de atender a una posible víctima en un ambiente extrahospitalario. Lo expuesto en este trabajo indica que estos cursos son útiles y que los alumnos salen de ellos significativamente más preparados, incluso con apenas 1 hora de sesión. La brevedad del taller facilita su inclusión en el currículo escolar sin alterar significativamente la programación académica. En cambio, es necesario comprobar cuánto duran estos conocimientos, ya que muchos de los alumnos que habían recibido formación previa no reflejaban notas medianas más altas que el resto, por lo que sería necesario comprobar si la periodicidad necesaria a la hora de formarse en RCP es de dos años también para estas pequeñas sesiones.

El interés del centro escolar en el que se ha desarrollado el taller es elevado, ya que los contenidos impartidos se encuentran directamente integrados en su programación didáctica. En concreto, dentro del *Bloque F. Salud y enfermedad*, se analizan las patologías que afectan al ser humano con especial atención al funcionamiento del cuerpo frente a enfermedades infecciosas, así como técnicas básicas de primeros auxilios y la importancia del sistema sanitario y de trasplantes en Castilla y León. De manera específica, el apartado F8 contempla la enseñanza de la maniobra de Heimlich y la reanimación cardiopulmonar, lo que refuerza la pertinencia de la intervención en este contexto educativo. No obstante, consideramos que más allá de actividades puntuales, sería recomendable establecer protocolos y una cadencia de talleres dentro de una programación más amplia, que garantice la continuidad y el seguimiento en el tiempo, favoreciendo así una adquisición y retención más sólida de las competencias en primeros auxilios y RCP.

6. LIMITACIONES Y PUNTOS DE MEJORA

Pese a los buenos resultados obtenidos, debemos tener en cuenta que el resultado obtenido en la segunda prueba es cercano a la impartición del taller, habría que valorar como se recuerdan estos conceptos a lo largo del tiempo, así como la necesidad de repetir estos talleres de forma periódica. La ERC recomienda repetir la formación en sanitarios cada dos años para mantener los conocimientos y habilidades actualizados (16), por lo que, se debería estudiar los resultados en un intervalo de tiempo mayor.

La ratio alumno/formador osciló entre los 6.25 y los 10.2, siendo el recomendado de 6 por la AHA (16), algo que podría haber infravalorado los resultados del taller, si hubiéramos dispuesto de un mayor número de formadores.

Una limitación del estudio es la ausencia de un grupo control, lo que dificulta atribuir de manera exclusiva las mejoras observadas al taller. Además, la participación se produjo por autoselección de un único centro educativo, lo que puede introducir sesgos y limitar la generalización de los resultados. Sería conveniente en futuras investigaciones ampliar la muestra a distintos institutos y aplicar un muestreo más amplio o aleatorizado que permita obtener conclusiones con mayor validez externa.

La utilización de diferentes cuestionarios y herramientas educativas en la literatura (15,17), dificultan la comparación de resultados y hacen necesario validar un cuestionario y una herramienta educativas diseñado/a para los escolares en nuestro medio e idioma.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo evidencian que una intervención breve de RCP en el ámbito escolar puede mejorar de forma significativa tanto los conocimientos como la autoconfianza del alumnado para afrontar una emergencia. Este tipo de iniciativas son factibles, bien valoradas por estudiantes y docentes, y pueden integrarse en la programación académica sin grandes dificultades. Aun así, la continuidad y la periodicidad de la formación deben considerarse elementos clave para garantizar la retención de competencias y consolidar una verdadera cultura de primeros auxilios en la población joven.

Además, promover este tipo de formaciones desde edades tempranas contribuye no solo a mejorar la respuesta inmediata ante una parada cardiorrespiratoria, sino también a sensibilizar a la sociedad sobre la importancia de la actuación del primer testigo, sentando las bases de una ciudadanía más preparada y solidaria.

8. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio no presenta conflictos de intereses por parte de los autores ni ha implicado riesgos para los participantes. La actividad se llevó a cabo como parte de una intervención educativa puntual y voluntaria, sin alterar el currículo escolar. La intervención tuvo un carácter exclusivamente formativo, con el objetivo de promover conocimientos básicos en primeros auxilios, por lo que no se considera que existan implicaciones éticas relevantes.

La actividad se enmarca en la programación didáctica del departamento, integrada en la programación general anual del centro y aprobada por el consejo escolar, órgano en el que están representadas las familias, quedando además publicada en la web institucional. La información recogida carece de datos de carácter personal y fue objeto de un tratamiento anonimizado, garantizando así el cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos.

9. AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer a los formadores que de manera voluntaria participaron en el taller, así como a los profesionales docentes que estuvieron presentes, facilitando el buen desarrollo del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. INE [Internet]. [citado 21 de marzo de 2025]. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
2. Actualización en soporte vital avanzado [Internet]. [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359303741719>
3. Pérez Bailón AM. Análisis del impacto de un programa de formación en Soporte Vital Básico para profesores y estudiantes de Educación Secundaria [Internet] [doctoral thesis]. Universidad de Granada; 2022 [citado 10 de julio de 2025]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/77682>
4. Ballesteros BJL, Pérez JR, Ríos SS, Lozano JMF. Eficacia de la enseñanza teórico-práctica en institutos de reanimación cardiopulmonar: e2020008093. Rev Esp Salud Pública. 13 de agosto de 2020;94:12 páginas-12 páginas.
5. Cantón Cortés R. análisis de la curva del olvido vinculada a la adquisición de las principales competencias cognitivas dentro de un programa de formación en soporte vital: valor de los conceptos umbrales. proyecto rcp-ugr. [granada]: ugr; 2024.
6. Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. Resuscitation. abril de 2021;161:98-114.
7. Zideman DA, Singletary EM, Borra V, Cassan P, Cimpoesu CD, De Buck E, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: First aid. Resuscitation. abril de 2021;161:270-90.
8. ¿La cadena de supervivencia de la PCR debería ser el ciclo de supervivencia? Rev Esp Cardiol. 1 de mayo de 2018;71(5):412-3.
9. Part 1: Executive Summary | Circulation [Internet]. [citado 10 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000252>
10. Aprender reanimación cardiopulmonar desde la escuela – Revista Emergencias [Internet]. [citado 10 de julio de 2025]. Disponible en: <https://revistaemergencias.org/numeros-antteriores/volumen-24/numero-6/aprender-reanimacion-cardiopulmonar-desde-la-escuela/>
11. Jones I, Whitfield R, Colquhoun M, Chamberlain D, Vetter N, Newcombe R. At what age can schoolchildren provide effective chest compressions? An observational study from the Heartstart UK schools training programme. BMJ. 9 de junio de 2007;334(7605):1201.
12. Schroeder DC, Semeraro F, Greif R, Bray J, Morley P, Parr M, et al. KIDS SAVE LIVES: Basic Life Support Education for Schoolchildren: A Narrative Review and Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 13 de junio de 2023;147(24):1854-68.

13. Ordóñez MJV, Galán CR, Ruiz FC, González LD, Bastida GM. Análisis de una experiencia perdurable de un proyecto educativo de reanimación cardiopulmonar en un centro escolar.
14. Fernández Plaza R. Valoración descriptiva de los conocimientos sobre Soporte Vital Básico (SVB) en estudiantes universitarios [Tesis de Grado en Enfermería]. Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Enfermería de Valladolid; 2019. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/36687>
15. Sanluis-Martínez V, Fernández-Martí L, Viejo-Fernández D, Sanluis-Martínez V, Fernández-Martí L, Viejo-Fernández D. Evaluación de una intervención educativa sobre reanimación cardiopulmonar en escolares. Ene [Internet]. 2024 [citado 9 de marzo de 2025];18(1). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1988-348X2024000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. cpr.heart.org [Internet]. [citado 31 de julio de 2025]. PALS Course Options. Disponible en: <https://cpr.heart.org/en/courses/pals-course-options>
17. Losa-Ballesteros BJ, Rosell-Pérez J, Salmerón-Ríos S, Fernández-Lozano JM. Eficacia de la enseñanza teórico-práctica en institutos de reanimación cardiopulmonar. Rev Esp Salud Pública. 94:e202008093.



Glioblastoma: perspectivas terapéuticas futuras

Glioblastoma: future therapeutic perspectives

Ángel Ugarte López¹, Juan de la Puente Aldea², Daniel Barriuso², Laura Senovilla²

¹Facultad de Medicina Universidad de Valladolid y Academia de Alumnos Internos Facultad de Medicina Universidad de Valladolid

²Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid y CSIC

Recibido: 31/07/2025

Aceptado: 31/08/2025

Correspondencia: angel.ugarte.uva@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.70-86>

RESUMEN. El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo del sistema nervioso central. Presenta una elevada heterogeneidad genética y fenotípica, lo que complica su diagnóstico precoz y limita la eficacia terapéutica. Su incidencia es de aproximadamente 3-4 casos por cada 100.000 habitantes al año, con mayor prevalencia en adultos mayores. Este tipo de tumor se asocia a una alta mortalidad debido a su rápida progresión, resistencia tumoral y a la barrera hematoencefálica, que restringe el acceso de los fármacos. Este trabajo pone en evidencia la baja eficacia de las estrategias terapéuticas convencionales, como la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia con temozolomida, y revisa las terapias que actualmente se encuentran en investigación y que incluyen inmunoterapia, vacunas personalizadas, vectores virales, células CAR-T, y nanotecnología. También se tiene en cuenta el papel de biomarcadores moleculares en el pronóstico y la selección de terapias individualizadas. La información procede de estudios preclínicos y ensayos clínicos recientes, proporcionando una visión global del conocimiento actual y de las innovaciones en desarrollo para mejorar el tratamiento del GBM.

ABSTRACT. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor in the central nervous system. It is highly genetically and phenotypically heterogeneous, which complicates early diagnosis and limits therapeutic efficacy. Its incidence is approximately 3-4 cases per 100,000 inhabitants per year, with a higher prevalence in older adults. This type of tumor is associated with high mortality due to its rapid progression, tumor resistance, and the blood-brain barrier, which restricts drug access. This study highlights the low efficacy of conventional therapeutic strategies, such as surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy with temozolomide, and reviews therapies currently under investigation, including immunotherapy, personalized vaccines, viral vectors, CAR-T cells, nanotechnology. The role of molecular biomarkers in prognosis and the selection of individualized therapies is also considered. The information is derived from recent preclinical studies and clinical trials, providing a comprehensive overview of current knowledge and innovations in development to improve the treatment of GBM.

PALABRAS CLAVE: glioblastoma, inmunoterapia, barrera hematoencefálica, terapia dirigida, biomarcadores

KEYWORDS: glioblastoma, immunotherapy, blood-brain barrier, targeted therapy, biomarkers

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) presentan una incidencia de 321.731 nuevos casos de los cuales se estima una mortalidad de 248.500 pacientes en un año a nivel global siendo los decimosegundos en mortalidad. Respecto a Europa esta, se presenta como la segunda región en prevalencia de estos cánceres solo superada por Asia (1).

El término *glioblastoma* se refiere a un grupo de tumores del SNC que se producen como consecuencia de una serie de mutaciones en las células gliales o de células de soporte de las neuronas encargadas de su nutrición, aislamiento y formación de la mielina, defensa inmunológica, regulación extracelular y participación en la sinapsis y modulación neuronal (2).

El sistema glial se encuentra formado por varios tipos de células: astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann, microglía y células endoteliales (2). A nivel anatomopatológico derivado de todos estos tipos celulares encontramos una vasta variedad de tumores cerebrales (Tabla 1). Entre estos tumores se encuentra el glioblastoma multiforme o glioblastoma sin mutación en el gen de la enzima isocitrato deshidrogenasa (GBM IDH-WT), como se le denomina desde que en 2021 la Organización Mundial de la Salud reclasificara los tumores del SNC. En el resto del texto, el acrónimo GBM se referirá a GBM IDH-WT.

TABLA 1. Clasificación de los tumores cerebrales derivados de células gliales acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2021.

Tipo de tumor glial	Grado
Astrocitoma con mutación en IDH	Grados 2,3 y 4
Oligodendroglioma con mutación en IDH y codeleción 1p/19q	Grados 2 y 3
Glioblastoma IDH-WT	Grado 4
Astrocitoma difuso con alteraciones en MYB o MYBL1	Grado 1
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven	Grado 1
Glioma hemisférico difuso con mutación en H3 G34	Grado 4
Xantastrocitoma pleomórfico	Grados 2 y 3
Tumor neuronal multinodular y vacuolado	Grado 1
Ependimoma supratentorial	Grados 2 y 3
Ependimoma de la fosa posterior	Grados 2 y 3
Ependimoma mixopapilar	Grado 2
Meningioma	Grados 1, 2 y 3
Tumor fibroso solitario	Grados 1, 2 y 3

Modificado de Louis et al. *Neuro-Oncology*. 2 de agosto de 2021;23(8):1231-51 (3).

Según Louis et al.(3), se considera grado 1 todos aquellos gliomas que son curables mediante resección quirúrgica, mientras que un grado 4 supone una elevada mortalidad como consecuencia de un elevado nivel de malignidad en poco tiempo. Para el tratamiento de los gliomas es necesaria la estrecha colaboración de distintos profesionales sanitarios: neurólogos que establecen el diagnóstico en función de los síntomas y de las pruebas complementarias, neurocirujanos que valoran la posibilidad de un abordaje quirúrgico, oncólogos que valoran y ajustan el tratamiento quimioterápico y otros especialistas médicos que ayuden al paciente con los efectos secundarios, tanto tumorales como derivados del tratamiento (3).

El GBM, un tumor astrocítico difuso IDH-WT de grado IV, es el tipo más común de tumor cerebral maligno, con una incidencia de entre 3 y 4 casos por cada 100.000 habitantes, y supone entre el 50 y el 60% de los astrocitomas (3) (4). Suele presentarse con mayor frecuencia en personas mayores y, tan solo, alrededor del 7.2% de los pacientes sobreviven más de cinco años después del diagnóstico (5). Esta elevadísima mortalidad viene motivada por: 1) su heterogeneidad genética, que lleva a una morfología estructural y molecular que fomenta la proliferación; 2) el estado fisiológico natural que forma la barrera hematoencefálica, la cual dificulta enormemente el paso de cualquier sustancia desde el torrente sanguíneo hacia el encéfalo, incluidos los fármacos; y, 3) los numerosos mecanismos moleculares que consiguen eludir los diversos tratamientos empleados actualmente (5).

La mortalidad no se debe solo a las dificultades en el tratamiento, sino también al retraso en el diagnóstico, ya que en sus etapas iniciales presentan un carácter progresivo y una sintomatología difusa y poco específica que lleva a los clínicos a confundir el proceso tumoral con otras patologías (6). Los síntomas más frecuentes son consecuencia de un efecto de masa o una infiltración tumoral y pueden ser convulsiones, déficits cognitivos, somnolencia, disfagia, cefalea, confusión o afasia, entre otros, todos ellos dependientes de la ubicación y el tamaño del tumor (6).

El tratamiento actual de los GBM consiste en una resección quirúrgica radical que respete al máximo las zonas libres de tumor, prestando especial atención a las zonas elocuentes del encéfalo, junto con un tratamiento con temozolamida (TMZ) y sesiones de radioterapia en las que dicho fármaco actúa como adyuvante (5) (7).

Esta vía de tratamiento apenas ha experimentado avances en los últimos años y no ha demostrado una gran eficacia. A nivel quirúrgico, el GBM crece con proyecciones en forma de dedos que resultan imperceptibles en las técnicas de imagen prequirúrgicas actuales, lo que da como resultado una resección no radical y una mayor posibilidad de recidiva. Este problema se ha intentado solventar mediante el uso de marcadores de fluorescencia intraoperatorios. Actualmente, el más usado es el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (5). A nivel quimioterápico, la TMZ se usa de forma concomitante con radioterapia durante seis semanas, y posteriormente se administran seis ciclos más, durante cinco días cada uno, dejando un intervalo de 28 días entre ciclos. Entre los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco se encuentra la toxicidad hematológica (5). A nivel radioterápico, el tratamiento se distribuye en seis semanas, con fracciones de 2 Gray (Gy), con el objetivo de alcanzar una dosis de entre 40 y 60 Gy. En la actualidad, con el fin de evitar dañar el tejido sano, se utilizan colimadores muy específicos que se centran exclusivamente en el tejido tumoral. Uno de los problemas de esta terapia es el ambiente hipóxico del tumor, que impide la creación de radicales de oxígeno que dañen las estructuras genéticas de las células tumorales (5). Como novedad, en los últimos años se ha comenzado a utilizar un anticuerpo monoclonal, el bevacizumab, que actúa frente al factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A), que se encuentra expresado en exceso como consecuencia del mecanismo de angiogénesis tumoral. Se ha empleado mayoritariamente en el tratamiento de GBM recurrentes (7) (5). Algunos estudios han evaluado la posibilidad de administrar lomustina, una nitrosurea que produce daño en el ADN de las células cancerosas, a la terapia con bevacizumab, pero no han demostrado un aumento de la supervivencia. Por lo tanto, queda en evidencia la necesidad de realizar de más estudios con la finalidad de identificar nuevos protocolos terapéuticos (8).

2. OBJETIVO

Dada la resistencia que muestra este tipo de tumor frente a las terapias convencionales, este trabajo tiene como objetivo revisar las nuevas estrategias terapéuticas, incluidas las inmunoterapias, que se están valorando en la actualidad frente al GBM.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Aquellos tratamientos que han sido recientemente valorados y los resultados publicados, han sido buscados en bases de literatura biomédica como son PubMed, Google Scholar, Elsevier y Medline. Para la valoración de aquellos estudios que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se ha utilizado la página de clinicaltrials.gov.

Para la realización de este artículo se han empleado artículos y ensayos clínicos que evalúen a pacientes diagnosticados de GBM de novo y de GBM recurrente en población adulta y pediátrica que hayan sido sometidos a terapias tanto convencionales como terapias que se encuentran actualmente en estudio.

Los estudios empleados son ensayos clínicos de fase I–III, revisiones sistemáticas o meta-análisis publicados en revistas indexadas publicados entre 1997 y 2025 y que reporten al menos uno de los siguientes desenlaces: supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta inmune o seguridad/efectos adversos publicados en mayoritariamente en inglés y también en español.

4. RESULTADOS

En este trabajo se valorarán las vías de investigación biomédica que se encuentran más desarrolladas, teniendo en cuenta los puntos positivos y las limitaciones que presentan los distintos estudios que buscan alcanzar una nueva terapia eficaz para el GBM.

1. Inmunoterapia

En la actualidad, diversas investigaciones se encuentran estudiando varias inmunoterapias en distintas fases, cuyo objetivo es una curación completa, reduciendo la cantidad de tumor residual tras la resección y evitando la recurrencia del tumor (9).

1.1 Terapias frente a PD-1

La proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) es un receptor de control en las células T. Cuando PD-1 se une a su ligando PDL-1, se produce una disminución de la función de los linfocitos T permitiendo una mayor proliferación tumoral (5). Para evitarlo, se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-PD-1 que inhiben la acción de esta proteína, como nivolumab y pembrolizumab.

Comparando el tratamiento convencional de radioterapia más TMZ con radioterapia más nivolumab, no se ha encontrado un aumento significativo en la supervivencia. El uso concomitante de nivolumab con bevacizumab tampoco ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes con GBM (10). El pembrolizumab ha demostrado ligeras mejorías en la supervivencia, tanto en monoterapia como en combinación con el bevacizumab, en ensayos clínicos en fases I (KEYNOTE-028) y II (NCT02337491)(11); (12). La terapia neoadyuvante con pembrolizumab, ha demostrado que aumenta la infiltración de células T en el tumor, lo que resulta en un aumento de la producción de interferón- gamma (IFN γ), lo que es indicativo de un aumento de la citotoxicidad de las células T y células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), ayudando a la destrucción de las células tumorales (10).

Sin embargo, la eficacia de la terapia frente a PD-1 es limitada en muchos pacientes oncológicos y ha sido descrito en numerosos tipos tumorales pudiendo ser extrapolable al GBM (5). Algunos ensayos preclínicos centrados en los mecanismos de resistencia específicos a los inhibidores de puntos de control han demostrado, en líneas celulares de cáncer de ovario de ratón, que la apoptosis de células T reguladoras relacionada con el microambiente tumoral puede dar lugar a un aumento de la liberación de adenosina que suponga una resistencia a las terapias anti-PD1 (13). Un análisis transcriptómico realizado en melanomas ha identificado un conjunto de genes que forman parte de una firma de resistencia innata anti-PD1 y que se conoce con el nombre de IPRES (por sus siglas en inglés) que podría predecir la respuesta al tratamiento con estas terapias (14).

Estas resistencias a la terapia anti-PD1 en distintos tumores ha llevado al estudio de nuevos puntos de control inmunológico como TIM 3, cuya unión a su ligando puede llevar a la apoptosis de las células T efectoras (15). En lo que al GBM respecta, se están llevando a cabo estudios combinando la terapia anti-

PD1 con la terapia frente a otros puntos de control inmunológico como son la proteína del gen 3 de activación linfocitaria (LAG3) y el inhibidor de la metaloproteasa 3 (TIM3), que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en fase I (NCT03961971, NCT02658981,) (16); (17).

La liberación de oncometabolitos, como el 2- hidroxiglutarato (R-2-HG), que producen la metilación del ADN y de las histonas, favorece la génesis del GBM. Recientemente, se ha descrito una actividad adicional que provoca el fracaso de la terapia anti-PD1, ya que el R-2-HG es absorbido por las células T, donde altera la actividad transcripcional del factor nuclear de células T activadas (NFAT) y afecta a la biosíntesis de poliaminas, lo que conduce a una disminución de la actividad funcional de las células T (18).

1.2 Terapias con células T

1.2.1 Terapia de infiltración linfocitaria del tumor

La terapia de infiltración linfocitaria se basa en la extracción de linfocitos T a partir de tejido tumoral del paciente donde haya una infiltración linfocitaria T. Estos linfocitos han migrado hasta el tumor de forma natural para intentar combatirlo y ya están activados, aunque sea de forma parcial. *In vitro*, los linfocitos T activados se expanden y activan en un medio enriquecido con interleucina (IL)-2 que favorece su proliferación. Una vez expandidos *in vitro*, los linfocitos T se vuelven a transferir al paciente. Estos atacan al tumor debido a su mayor especificidad, ya que su proliferación no ha estado condicionada por mecanismos inmunosupresores endógenos (19). Esta terapia es altamente costosa en términos de tiempo y recursos financieros, y no ha demostrado una gran eficacia. En la actualidad, se están llevando a cabo dos estudios en fase I (NCT05333588 y NCT04943913) que tienen como objetivo evaluar la seguridad de dichos tratamientos en pacientes.

Se ha comprobado que los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs, por sus siglas en inglés) que producen anticuerpos frente a PD1 son seguros en pacientes con GBM y han demostrado una actividad antitumoral mejorada, aunque todavía se encuentra en vías de desarrollo e implementación (20).

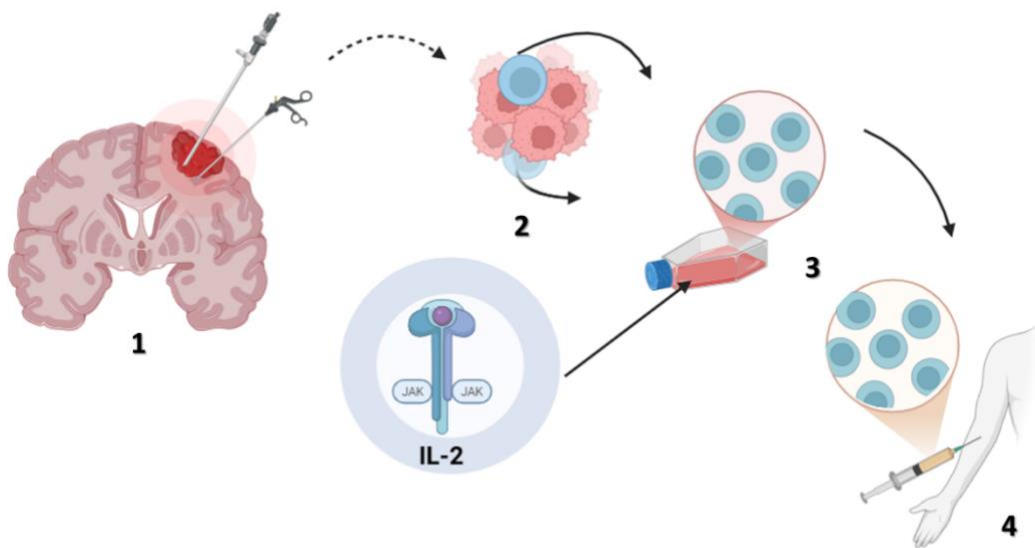


FIGURA 1. Terapia de infiltración linfocitaria del tumor. 1. Se aprecia la extracción quirúrgica del tumor. 2. Se realiza una selección de los linfocitos propios del paciente activados, aunque sea parcialmente. 3. Se ponen dichos linfocitos en cultivo para su expansión en un medio enriquecido con IL-2. 4. Se reinyectan los linfocitos activados para que ataquen al tumor. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

1.2.2 Terapia con células T específicas contra el citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un virus común perteneciente a la familia Herpesvirus que infecta entre el 70 y el 100% de la población mundial. Las últimas investigaciones han demostrado que es altamente prevalente en pacientes con cáncer de mama, colon y próstata, rabdomiosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de glándulas salivales, neuroblastoma y tumores cerebrales. A pesar de esto, el virus no ha demostrado que pueda transformar células humanas en células tumorales, por lo que no ha sido considerado como un virus oncogénico (21).

Sin embargo, algunos datos experimentales indican que el CMV sí podría tener un papel oncogénico. Dentro de su genoma, se ha identificado una región denominada región transformante II (mtr II), de 980 pares de bases, que fue la primera en demostrarse capaz de transformar fibroblastos de roedores (22). Las proteínas de CMV pueden actuar como oncomoduladoras o como oncogénicas (21). Las proteínas del CMV pueden mantener a las células en un estado similar al de las células madre al bloquear su diferenciación y también interfieren con los mecanismos de respuesta al daño del ADN, lo que provoca cambios en el ciclo celular (23). Cuando las proteínas IE72 o IE86 del CMV se expresan junto con la proteína E1A del adenovirus, pueden desencadenar la transformación celular mediante un mecanismo conocido como “golpe y fuga” (24).

Estas proteínas del CMV interactúan con p53 y Rb y promueven la degradación de p21, lo que interrumpe el control normal del ciclo celular, incrementa la actividad de la telomerasa y suprime la producción de proteínas con función antitumoral, contribuyendo así al desarrollo de la transformación oncogénica (23). Dado que el CMV presenta esta capacidad oncogénica y sus proteínas se expresan en las células tumorales de GBM, las proteínas virales del CMV se convierten en una diana terapéutica única (25).

Así se ha desarrollado una terapia inmunológica en la que se recolectan células mononucleares de la sangre periférica del paciente principalmente linfocitos T, que luego se expanden *in vitro* mediante estimulación con péptidos sintéticos derivados del CMV. Estudios en fase 1 han determinado que la administración de este tratamiento (NCT06132438, NCT03299309) es segura para los pacientes y que es efectiva en pacientes con recurrencia tumoral. Sin embargo, aún no se ha realizado una evaluación exhaustiva de su eficacia como primera línea de tratamiento (26).

1.2.3 Terapia con células CAR-T

Las células CAR-T son células T genéticamente modificadas para que expresen un receptor quimérico de antígenos (CAR, por sus siglas en inglés). Los CAR son receptores diseñados artificialmente que combinan los dominios de reconocimiento de antígenos de los anticuerpos (generalmente fragmentos de cadena variable única, o scFv) con dominios de activación de células T derivados del complejo CD3, que actúa como correceptor del receptor de células T (TCR). De esta manera, las células CAR-T son capaces de unirse a las células tumorales sin la mediación del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (5).

Se ha observado que el 75% de los GBM expresan el receptor $\alpha 2$ de la IL13 (IL-13R $\alpha 2$). Aunque el uso de las células CAR-T frente a este antígeno ha demostrado ser muy seguro, para utilizarlas es necesario hacerlas resistentes a los glucocorticoides, ya que los pacientes con GBM reciben tratamiento con glucocorticoides para reducir el edema peritumoral y, de lo contrario, la terapia sería ineficaz. Estudios de fase I (NCT02208362, NCT05168423) en los que se ha utilizado la terapia con células CAR-T frente a dicho antígeno han demostrado un aumento de la supervivencia media aumentando, que pasa de 7.7 meses a 10.2 meses tras la terapia dual intracavitaria (ICT)/ intraventricular (ICV) con células CAR-T frente a IL-13R $\alpha 2$ (27) (28). Algunos estudios han propuesto el uso de la terapia dual con células CAR-T en pacientes con GBM recurrente mediante la infusión intracraneal en la zona de resección seguida de la administración por vía intratecal. Esta estrategia ha mostrado una respuesta tumoral favorable, con una regresión significativa de tumores tanto a nivel espinal como encefálico (27). Otra de las dianas terapéuticas con células CAR-T es una variante mutada del factor de crecimiento epitelial que presenta deleciones en los exones 2 al 7 del gen que codifica dicho factor (EGFRvIII). Sin embargo, no se ha observado un incremento de la

supervivencia media en los pacientes con GBM empleando esta diana terapéutica (29). Otro estudio en fase I vio que la infusión repetida de células CAR T anti-EGFRvIII en combinación con pembrolizumab no ha mostrado eficacia en pacientes con glioblastoma (NCT03726515) (30).

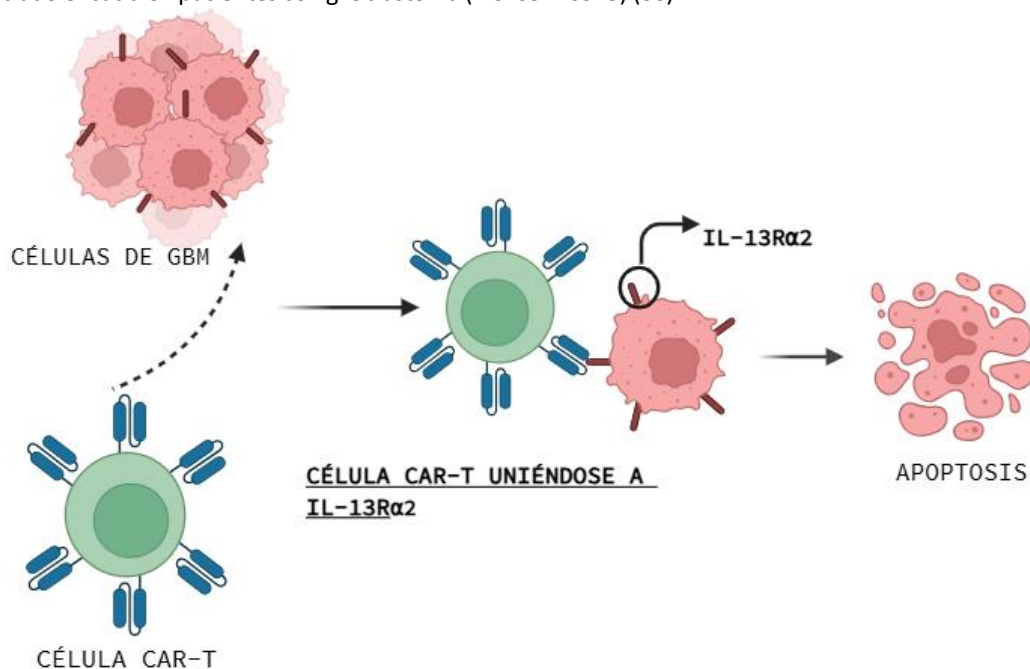


FIGURA 2. Funcionamiento de las células CAR-T uniéndose al ligando IL-13Rα2 induciendo la apoptosis tumoral. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

1.3 Vacunas frente al cáncer

Las células malignas expresan antígenos asociados a tumores (TAA, por sus siglas en inglés) y antígenos específicos de tumores (TSA, por sus siglas en inglés) o neoantígenos, que son inmunogénicos, es decir, son reconocidos por el sistema inmunitario (31). Gracias a la caracterización de los TAA y TSA, se han desarrollado diferentes tipos de vacunas contra el cáncer, como vacunas peptídicas, vacunas basadas en células dendríticas y vacunas de ADN/ARN. Este tipo de terapia busca aumentar la actividad del sistema inmunitario adaptativo frente a las células tumorales mediante la exposición de este frente a los TAAs y TSAs.

1.3.1 Vacunas peptídicas

Las vacunas peptídicas se basan en el uso de TAAs o TSAs para el desarrollo y administración de formulaciones basadas en epítopos recombinantes, purificados o sintéticos que intentan producir una respuesta inmunológica frente a los tumores. Se suelen emplear en combinación con inmunoestimuladores que consigan una respuesta inmunológica más agresiva (32). Algunas de estas vacunas peptídicas se han desarrollado frente a los GBM.

CDX-110 también conocida como Rindopepimut, consiste en una secuencia única peptídica creada a partir de EGFRvIII conjugada con hemocianina de lapa (KLH, por sus siglas en inglés). En ensayos clínicos de fase II (ACTIVATE/ACT II) y fase III (ACT III), se ha demostrado que Rindopepimut se tolera adecuadamente y se han observado respuestas inmunitarias específicas contra el EGFRvIII, así como resultados prometedores

en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global (33) (34). Sin embargo, en el ensayo clínico ACT IV, en el que se administró Rindopepimut más TMZ a pacientes con GBM recién diagnosticado, no se observó una diferencia en la supervivencia global con respecto al grupo control tratado con TMZ más placebo. Una posible razón puede ser que el grupo control era mayor en este último ensayo (35).

SurVaxM es una vacuna dirigida contra la survivina, una proteína antiapoptótica que se expresa en gran medida en el GBM pero no en los tejidos cerebrales normales. En investigaciones preclínicas, se ha observado que el péptido conjugado análogo de la survivina, SurVaxM (SVN53-67/M57-KLH), puede activar una respuesta inmunitaria con efecto antitumoral, actuando contra gliomas en modelos murinos *in vivo* y contra células de glioma humano *ex vivo*. Su seguridad se ha comprobado en estudios de fase I (NCT01250470) para pacientes con GBM. Estudios de fase II (NCT02455557) han demostrado que esta vacuna, combinada con TMZ, aumenta la supervivencia media en comparación con los controles. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado y multicéntrico (SURVIVE) que se encuentra en fase IIb, en el que se está probando en pacientes con GBM recién diagnosticado (36);(37).

IMA950 es una vacuna multipeptídica con 11 TAA, de los cuales 9 están asociados al CMH de clase I y II. El primer ensayo clínico realizado en humanos en fase I se llevó a cabo en pacientes con GBM recién diagnosticado (NCT01222221). Este estudio demostró que su uso coadyuvante con el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) fue bien tolerado, y que en el 30% de los pacientes se generó una potente respuesta de linfocitos T (38). También se ha estudiado en las fases I y II de un ensayo (NCT01920191) en pacientes con GBM que estaban recién diagnosticados y que mostró una buena tolerabilidad e inmunogenicidad en combinación con un análogo sintético de ARN bicatenario y ligando de receptor tipo Toll 3 (TLR3, por sus siglas en inglés) conocido como poly-ICLC (ácido poliinosínico-policitidílico estabilizado con polilisina y carboximetilcelulosa). Los resultados de este ensayo fueron prometedores al aumentar la supervivencia media a los 19 meses, pero hubo 4 de los 16 pacientes que presentaron edema cerebral transitorio (39). Los ligandos de TLR3 son una gran diana porque actúan como inductores naturales de citocinas proinflamatorias promoviendo la inmunidad adaptativa de tipo 1 y se encuentran expresados abundantemente en el sistema nervioso central. Ensayos preclínicos habían mostrado previamente que la combinación de vacunas peptídicas con poli-ICLC mejoraba la supervivencia de ratones con tumores del SNC (40).

Las proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés), que se encuentran expresadas en exceso en numerosos tipos de cáncer donde contribuyen a la proliferación, diferenciación, infiltración y metástasis tumoral, forman complejos con polipéptidos de antígenos tumorales autólogos denominados complejos-HSP-péptido (HSPPCs). Estos median la endocitosis celular y la presentación de antígenos uniéndose a receptores de membrana de las células presentadoras (41). La vacuna HSPPC-96, compuesta por glucoproteínas de choque térmico 96 y neopéptidos celulares asociados, ha sido testada en ensayos en fase II (NCT00905060) reportando una supervivencia media de 9,9 meses aumentando también la de los pacientes con GBM que reciben el tratamiento estándar. También se ha descubierto que la expresión de PD-L1 en células mieloides periféricas podría influir en la eficacia antitumoral de este tratamiento (42).

TABLA 2. Principales vacunas peptídicas

VACUNAS	COMPOSICIÓN	ESTUDIOS Y ENSAYOS CLÍNICOS ACTUALES	USO COMO TERAPIA COADYUVANTE	RESULTADOS
CDX-110 (Rindopepimut)	EGFRvIII+ hemocianina	ACTIVATE/ACT II (fase II) ACT III (fase III) ACT IV	Empleo con TMZ	Buena tolerancia y respuesta inmunitarias específicas, pero no se observa un aumento de la supervivencia.
SurVaxM	Survivina	SVN53-67/M57-KLH NCT01250470 (fase I) NCT02455557 (fase II) SURVIVE (fase IIb)	Empleo con TMZ	Buena seguridad y aumento de la supervivencia. Sigue en estudio.
IMA950	Multipeptídica con 11 péptidos, 9 asociados al CMH de clase I y 2 al CMH de clase II	NCT01222221(fase I) NCT01920191(fases I y II)	Empleo con GM-CSF	Aumento de la supervivencia, pero presencia de efectos adversos como edema cerebral transitorio.
HSPPC-96	HSP 96+ neopéptidos celulares asociados.	NCT00905060 (fase II)	Tratamiento estándar de GBM	Aumento de la supervivencia.

Composición, principales ensayos clínicos, empleo como terapia coadyuvante y resultados de los estudios más avanzados de las vacunas peptídicas. Elaboración propia.

1.3.2 Vacunas basadas en células dendríticas

Las células dendríticas (DCs, por sus siglas en inglés) son las células presentadoras de antígenos más potentes. Estas células poseen la capacidad de iniciar y modular respuestas inmunitarias. Para ello, es necesario que las DCs se carguen con antígenos tumorales. Ex vivo, se pueden cargar mediante la pulsación de DCs con péptidos de TAA que se unen al CMH, péptidos largos o proteínas correspondientes; la transfección con ARNm que codifica TAA; la coincubación con lisados de células tumorales; la manipulación genética para la expresión endógena de TAAs; o, la fusión con células tumorales. In vivo, los TAAs se pueden acoplar a anticuerpos monoclonales u otros vectores capaces de reconocer los receptores de superficie de las DCs, pero requiere la coadministración de señales de maduración de las DCs, o las DCs provocarían tolerancia (43) (44).

Hace más de 20 años que Northwest Biotherapeutics comenzó el desarrollo de la vacuna DCVax-L para el tratamiento del GBM. Se forma mediante la exposición de las células dendríticas a lisado tumoral ex vivo. Tras unos resultados prometedores en los ensayos clínicos de las fases I y II que duraron alrededor de 10 años (45), se inició el ensayo clínico en fase III (NCT00045968) que ha demostrado un aumento de la supervivencia de los pacientes con GBM respecto a los pacientes con tratamiento estándar tanto en los nuevos diagnosticados como en GBM recurrentes (46). Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados con cautela pues los pacientes con tratamiento estándar podían pasarse al grupo de tratados cuando evoluciona la patología y, por lo tanto, verse reducido el número de pacientes en el grupo control (10).

Por otra parte, es importante señalar que esta terapia ha demostrado ciertas limitaciones, tales como la presencia de un entorno inmunosupresor que puede entorpecer la adecuada interacción entre las DCs y las células NK. Esto ha llevado al uso de terapia adyuvante para potenciar la actividad de las células NK, y las DCs (5).

1.3.3 Vacunas de ARNm

Las vacunas de ARN mensajero (ARNm) han supuesto un amplio campo de investigación en los últimos años, con numerosos ensayos clínicos en pacientes. En el caso del GBM, encontramos vacunas con ARNm basadas en DCs y vacunas de ARNm directo (47).

En las vacunas de ARNm basadas en DCs se emplean DCs del propio paciente transfectadas con ARNm que codifica un TAS y que se reinyectan al paciente, induciendo una respuesta inmunitaria (47). Hay varios ensayos clínicos de este tipo de vacunas, como el NCT02709616 en pacientes con GBM recién diagnosticado o el NCT02808364 en pacientes con GBM recurrentes. Estos ensayos se encuentran en fase I y utilizan DCs autólogas transfectadas con ARNm codificante para TAAs expresados en exceso en pacientes con GBM. Estos estudios han mostrado ser seguros y han provocado respuestas inmunitarias efectivas en algunos pacientes (48).

Las vacunas de ARNm directo utilizan el ARNm de forma directa, por lo que eliminan todos los procesos necesarios en las vacunas anteriormente mencionadas, como la extracción, separación y cultivo de DCs. Este ARNm es captado por las células presentadoras de antígenos *in vivo*. Esto se traduce en una mayor simplicidad y agilidad en el proceso de producción, aunque, en contraste, se tiene menos control sobre las células que lo captan (47). Las principales dianas de este tipo de vacunas son *ANXA5*, *FKBP10*, *MSN* y *PYGL*, genes cuya mayor expresión se ha asociado al desarrollo y la progresión del GBM. La elevada abundancia de estos antígenos se asocia con un incremento en el reclutamiento de linfocitos B, macrófagos y DCs, lo que sugiere que las células presentadoras de antígeno (APC) son capaces de internalizarlos, procesarlos en el compartimento endolisosomal y cargarlos en moléculas del CMH-II. Una vez expuestos en la superficie celular, estos complejos péptido – CMH-II pueden ser reconocidos de manera específica por los receptores de células T CD4⁺ (TCR) y, en paralelo, favorecer la activación de linfocitos B, lo que en conjunto potencia la inducción de una respuesta inmunitaria antitumoral adaptativa (49). Los ensayos clínicos NCT04573140, NCT02709616, NCT00846456, NCT00890032, NCT00626483, NCT00639639, NCT03548571, NCT02366728, NCT02649582, y NCT02465268 utilizan ARNm directo como vacuna potencial para el tratamiento de los GBMs. El ensayo clínico ATTAC II (NCT04573140) es un ensayo clínico de fase II actualmente en desarrollo, diseñado para evaluar la eficacia terapéutica de una vacuna celular en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) *de novo* (50). Los resultados intermedios muestran que la administración de DCs autólogas cargadas con ARNm que codifica la proteína pp65 del CMV, en combinación con el GM-CSF como adyuvante inmunopotenciador, seguida de un régimen de quimioterapia estándar con TMZ a dosis intensificadas, se asoció con una prolongación significativa tanto de la supervivencia libre de progresión (PFS: 31,4 meses) como de la supervivencia global (OS: 34 meses) (51).

1.4. Virus oncolíticos

Los virus oncolíticos (OV, por sus siglas en inglés) son virus no patógenos, pero capaces de replicarse, que infectan, se replican y eliminan a las células tumorales, sin afectar a las células normales. La capacidad de diseñar OV que expresen TAAs potencia las respuestas inmunitarias antitumorales. La terapia con virus oncolíticos busca la destrucción tumoral directa mediante la replicación intracelular y su posterior lisis, así como la estimulación de la inmunidad antitumoral, ya que la lisis viral actúa como una “vacunación *in situ*”, generando una respuesta de linfocitos T contra el tumor. Además, permiten la entrega de genes terapéuticos mediante la inserción de genes que codifican citocinas o enzimas que activan fármacos y modulan el microambiente tumoral al disminuir la inmunosupresión local y facilitar la entrada de células inmunitarias (52).

Se están estudiando numerosos virus y uno de los vectores más estudiados son los herpes virus tipo 1 (HSV-1) modificados. Este es el caso de HSV-1 G207, que ha mostrado efectos adversos aceptables y evidencia de respuesta en pacientes con glioma pediátrico de alto grado recurrente, según el ensayo clínico NCT02457845 de fase I, cuando se administra solo o combinado con radiación (53). Por su parte, HSV1716 carece de ambas copias del gen *RL1*, que codifica el factor de virulencia de la proteína de la célula infectada (ICP, por sus siglas en inglés) 34.5. La ausencia de ICP34.5, que interactúa con el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA, por sus siglas en inglés), restringe la replicación de células tumorales. En el ensayo clínico PBTC-037 en fase I determinó su seguridad en pacientes pediátricos con glioma de alto grado recurrente. En un ensayo clínico en fase II (NCT02031965) se ha reportado un caso en el mismo tipo de pacientes sin evidencia de toxicidad que limite la dosis (54). Finalmente, M032 es otro HSV oncolítico que, aparte de destruir las células tumorales a través de replicación oncolítica, actúa como vector de terapia génica ya que expresa la IL-12 para potenciar la activación inmunitaria. Un ensayo clínico en fase I (NCT02062827) evaluó la dosis de M032 en pacientes adultos con GBM recurrente (55).

Otro de los vectores más importantes es el adenovirus. El más estudiado es el DNX-2401 (Delta-24-RGD; Tasadenoturev), cuyo gen E1A se ha modificado para replicar selectivamente en células con alteraciones en la vía de la proteína del retinoblastoma (pRb), incorporando además motivos que incrementan el tropismo por las integrinas que se encuentran expresadas en exceso en GBM recurrentes. El ensayo en fase I (NCT00805376) mostró un aumento de la supervivencia a largo plazo, una repuesta mediada por el sistema inmunitario y mantiene un perfil de toxicidad aceptable (56). Los resultados obtenidos con su combinación con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab en el ensayo clínico de fase I/II CAPTIVE (2401BT-002P; KEYNOTE-192; NCT02798406) describen una combinación segura y beneficiosa en la supervivencia de determinados pacientes (57).

Otra aproximación innovadora es el empleo de reovirus, como pelareorep (Reolysin) (NCT00528684) que constituye un virus no modificado que se replica preferentemente en células que presentan una activación de la vía Ras, muy frecuente en tumores. Su empleo en pacientes con GBM recurrente ha confirmado su seguridad y evidencia una actividad antitumoral (58).

Por otro lado, vocimagene amiretrorepvec es una estrategia no lítica en la que se inyecta en el lecho tumoral un retrovirus replicativo codificante capaz de desarrollar una enzima que convierte los profármacos, como el valaciclovir, en un análogo de nucleótidos, lo que interrumpe la replicación celular tumoral. El ensayo clínico aleatorizado TOCA 5, en fases II y III (NCT02414165), muestra resultados prometedores con un aumento de la supervivencia (59).

Finalmente, en el estudio ASPECT (EudraCT, number 2004-000464-28) se evaluó una terapia génica mediada por adenovirus aplicada localmente con una enzima convertidora de profármaco (timidina quinasa del virus del herpes simple; sitimagene ceradenovec) seguida de ganciclovir intravenoso en pacientes con GBM reseccable recién diagnosticado. Este estudio concluye que el uso de sitimagene ceradenovec junto con ganciclovir de forma adyuvante aumenta el tiempo hasta la muerte o reintervención de los pacientes, aunque no ha demostrado un aumento general de la supervivencia de los mismos (60).

2. Nanoterapia

La nanoterapia se basa en el uso de nanopartículas para administrar fármacos y permite una liberación controlada de estos en el lugar donde sea necesario. Estas nanopartículas pueden ser micelas poliméricas, nanopartículas inorgánicas, liposomas y dendrímeros que contienen en su interior fármacos quimioterápicos, sintéticos, o ARN, entre otros. Su administración suele hacerse por vía intravenosa y las nanopartículas difunden al interior del tumor. El tamaño idóneo de estas nanopartículas para una correcta penetración en el tumor es de 3nm (5).

In vitro, el paclitaxel, un fármaco antitumoral de la familia de los taxanos que estabiliza los microtúbulos e inhibe la proliferación celular, ha demostrado ser 1400 veces más potente que la TMZ en células de GBM (61). Sin embargo, este fármaco no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y de acceder al

sistema nervioso central. La generación de nanopartículas que permitan su acceso es una herramienta prometedora para el tratamiento de GBM.

Dado que los GBM expresan en exceso el receptor de IL-13R α 2, el péptido Pep-1 se ha identificado como la molécula con mayor afinidad por este receptor mediante biopanning, sin competir con el ligando nativo, IL-13, por la unión al receptor (62). En estudios preclínicos realizados con nanopartículas compuestas por un copolímero formado por polietilenglicol (PEG) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), modificadas con el péptido Pep-1 y que transportaban paclitaxel, se observó que este se liberaba rápidamente durante las primeras seis horas y, después, de forma sostenida durante otras diez horas. Además, se observó una gran captación tumoral y una significativa eficacia antitumoral en ratones (4).

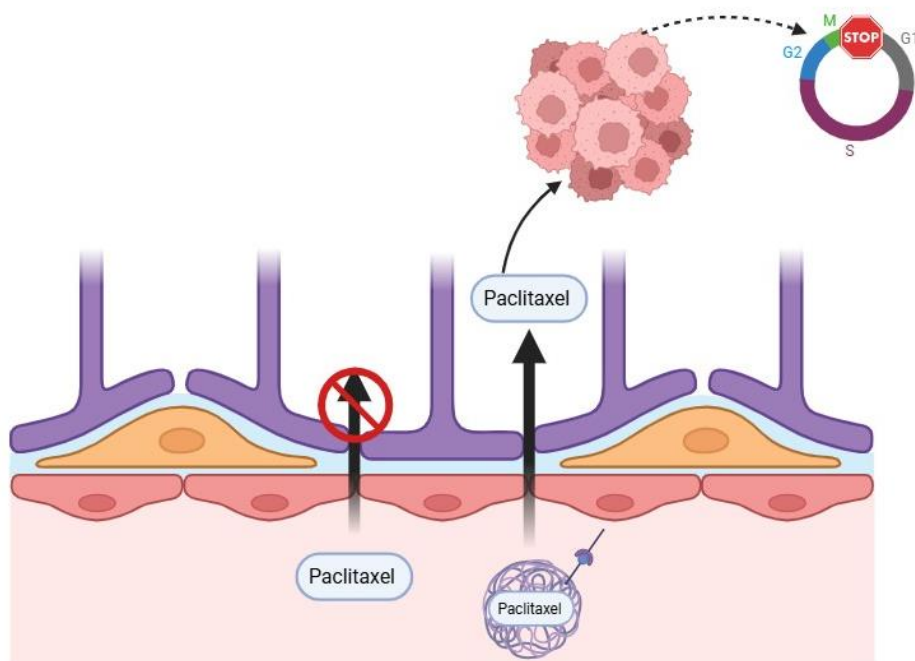


FIGURA 3. Mecanismo de funcionamiento de las nanopartículas junto con paclitaxel. El paclitaxel por sí mismo no atraviesa de forma correcta la BHE. Mediante la nanopartícula unida con el Pep-1 se es capaz de atravesar dicha barrera pudiendo actuar frente al tumor y produciendo en él la parada del ciclo celular mediante el bloqueo de microtúbulos. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

ANG1005 es una nanopartícula que consiste en una molécula de paclitaxel conjugadas a Angiopep-2 un vector peptídico cerebral que emplea el receptor de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP-1, por sus siglas en inglés) muy abundante en las células endoteliales cerebrales (63). Se han realizado varios ensayos clínicos con ANG1005, dos de ellos en fase II. Uno de ellos (NCT02048059) se realizó en metástasis cerebrales de cáncer de mama y se observaron signos clínicos alentadores, con control de la enfermedad en la mayoría de las pacientes y una mediana de supervivencia de 8 meses (64). El otro estudio de fase II (NCT01967810) se realizó en GBM, pero no se alcanzaron los objetivos principales de eficacia, aunque sí se demostró su seguridad (65).

En general, la nanoterapia ha demostrado ser beneficiosa no solo en el tratamiento, sino también en la resección quirúrgica, ya que permite guiarla mediante fluorescencia, aumenta la liberación de quimioterapia, como muestran los estudios anteriormente mencionados. También ha demostrado su eficacia en radioterapia, ya que nuevas investigaciones sugieren que el uso de nanofármacos dirigidos a destruir las células precursoras de gliomas potencia los efectos terapéuticos de la radioterapia (5).

3. Empleo de micro pulsos de ultrasonidos y microburbujas

Se sabe que, aunque la barrera hematoencefálica es más permeable en el centro del tumor debido a la angiogénesis desorganizada y la inflamación, esto no ocurre en la periferia del tumor, de la que proceden el 90 % de las recurrencias, ya que la barrera hematoencefálica está menos alterada (61).

Como estrategia emergente, se ha estudiado la combinación de ultrasonidos de baja intensidad con microburbujas en las que se aplica el paclitaxel de forma sistémica. Se inyectan microburbujas en el torrente sanguíneo y, simultáneamente, se aplican ultrasonidos de baja intensidad para estirar mecánicamente los capilares y generar una cavitación acústica que interrumpe la barrera hematoencefálica, lo que permite que el paclitaxel llegue con mayor facilidad al tumor (66).

Los últimos estudios han utilizado paclitaxel unido a albúmina, junto con micropulsos y microburbujas, lo que ha aumentado la concentración del fármaco en las regiones periféricas del tumor hasta 3,7 veces. Otro estudio ha empleado el carboplatino, un agente quimioterápico derivado del platino, con el mismo resultado, aumentando la concentración peritumoral hasta 5,9 veces (67). Actualmente, se está investigando la administración concomitante de ambos fármacos en ensayos clínicos de fase I, en los que se ha observado que es segura (68).

5. CONCLUSIÓN FINAL

El GBM supone un reto para el clínico desde el momento de su diagnóstico y también en su tratamiento. El GBM es un tumor que no presenta una gran cantidad de casos diagnósticos comparado con tumores como pulmón, mama, colon-recto o estómago, de acuerdo a los datos ofertados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (69), pero sí es un tumor con terapias poco efectivas y una elevada mortalidad. Sabemos que la terapia convencional de este tipo de tumores, basada en la resección quirúrgica con TMZ adyuvante y radioterapia, resulta claramente insuficiente, ya que las cifras de supervivencia a los 5 años no superan el 7,2% de los diagnosticados (5) y cuya mediana de supervivencia global no supera los 15 meses (70). La baja eficacia de los tratamientos actuales ha llevado a buscar nuevos fármacos y vías para impedir la proliferación tumoral y, sobre todo, la recidiva. Así, las investigaciones han propuesto distintas dianas terapéuticas, centrándose principalmente, pero no exclusivamente, en la inmunoterapia, con el objetivo de potenciar el propio sistema inmunitario del paciente frente al tumor o de atacar las vías que este utiliza para evadir dicho sistema.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, se evidencia la necesidad imperante de emprender una investigación más exhaustiva en las terapias que actualmente están en desarrollo y que identifique nuevas vías moleculares e inmunológicas para borrar el tumor. Se debe aplicar una terapia multimodal en los pacientes que conlleve un incremento sustancial en la supervivencia media y una reducción significativa en la tasa de recidivas.

6. ÉTICA

En este trabajo no se han empleado muestras humanas o animales.

7.CONFLICTO DE INTERESES.

Todos los autores declaran que no presentan conflicto de interés alguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. 31-brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 11 de julio de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/31-brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf>
2. Glioblastoma | UCSF Brain Tumor Center [Internet]. [citado 10 de julio de 2025]. Disponible en: <https://braintumorcenter.ucsf.edu/condition/glioblastoma>
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2 de agosto de 2021;23(8):1231-51.
4. Wang B, Lv L, Wang Z, Jiang Y, Lv W, Liu X, et al. Improved anti-glioblastoma efficacy by IL-13R α 2 mediated copolymer nanoparticles loaded with paclitaxel. *Sci Rep*. 16 de noviembre de 2015;5:16589.
5. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological Research*. septiembre de 2021;171:105780.
6. Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO). Documento de consenso: Perspectivas IDH. Madrid: GEINO; 2023.
7. Yang F, Wang L, Zhao W, Wang S, Li J, Sun A, et al. Meta-Analysis on the Effectiveness. *Neurology India*. 2024;72(4).
8. Heiland DH, Masalha W, Franco P, Machein MR, Weyerbrock A. Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. *J Neurooncol*. febrero de 2016;126(3):567-75.
9. Jin Y, Wei J, Weng Y, Feng J, Xu Z, Wang P, et al. Adjuvant Therapy With PD1/PDL1 Inhibitors for Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 25 de febrero de 2022;12:732814.
10. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cell Mol Immunol*. 15 de octubre de 2024;21(12):1354-75.
11. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, Simonelli M, Lopez J, Subramaniam DS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1–positive recurrent glioblastoma: Results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer*. 2021;127(10):1620-9.
12. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 15 de febrero de 2021;27(4):1048-57.
13. Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol*. diciembre de 2017;18(12):1332-41.
14. A Set of Transcriptomic Changes Is Associated with Anti–PD-1 Resistance. *Cancer Discov*. 1 de mayo de 2016;6(5):472.
15. Kim JE, Patel MA, Mangraviti A, Kim ES, Theodros D, Velarde E, et al. Combination Therapy with Anti-PD-1, Anti-TIM-3, and Focal Radiation Results in Regression of Murine Gliomas. *Clin Cancer Res*. 1 de enero de 2017;23(1):124-36.
16. Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, Doi T, Tai D, Forde PM, et al. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spatalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 1 de julio de 2021;27(13):3620-9.
17. Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, Xia Y, Kim E, Xu H, et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2018;143(12):3201-8.
18. Bunse L, Pusch S, Bunse T, Sahn F, Sanghvi K, Friedrich M, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med*. agosto de 2018;24(8):1192-203.

19. Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Front Immunol.* 1 de junio de 2021;12:690499.
20. Yao Y, Chen D, Tang C, Ji C, Li Z, Qian Q. Safety, efficacy, and biomarker analysis of response to engineered tumor-infiltrating lymphocytes secreting anti-PD-1 antibody in recurrent glioblastoma: An open-label, two-arms, phase 1 study. *JCO.* 1 de junio de 2023;41(16_suppl):2042-2042.
21. Söderberg-Nauclér C, Johnsen JI. Cytomegalovirus in human brain tumors: Role in pathogenesis and potential treatment options. *World J Exp Med.* 20 de febrero de 2015;5(1):1-10.
22. Thompson J, Inamdar A, Jahan N, Doniger J, Rosenthal LJ. Localization and Sequence Analysis of Morphological Transforming Region III within Human Cytomegalovirus Strain Towne. *Intervirology.* 29 de julio de 2008;36(3):121-7.
23. Soroceanu L, Cobbs CS. Is HCMV a tumor promoter? *Virus Res.* mayo de 2011;157(2):193-203.
24. Shen Y, Zhu H, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate «hit-and-run» oncogenic transformation in cooperation with the adenovirus E1A proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de abril de 1997;94(7):3341-5.
25. Schuessler A, Smith C, Beagley L, Boyle GM, Rehan S, Matthews K, et al. Autologous T-cell therapy for cytomegalovirus as a consolidative treatment for recurrent glioblastoma. *Cancer Res.* 1 de julio de 2014;74(13):3466-76.
26. Thompson EM, Ashley DM, Ayasoufi K, Norberg P, Archer G, Buckley ED, et al. A peptide vaccine targeting the CMV antigen pp65 in children and young adults with recurrent high-grade glioma and medulloblastoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* 12 de junio de 2025;
27. Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, Blanchard MS, Natri HM, Wang D, et al. Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. *Nat Med.* abril de 2024;30(4):1001-12.
28. Bagley SJ, Desai AS, Fraietta JA, Silverbush D, Chafamo D, Freeburg NF, et al. Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R α 2 in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Nat Med.* agosto de 2025;31(8):2778-87.
29. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med.* 19 de julio de 2017;9(399):eaaa0984.
30. Bagley SJ, Binder ZA, Lamrani L, Marinari E, Desai AS, Nasrallah MP, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* marzo de 2024;5(3):517-31.
31. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267-96.
32. Bezu L, Kepp O, Cerrato G, Pol J, Fucikova J, Spisek R, et al. Trial watch: Peptide-based vaccines in anticancer therapy. *Oncoimmunology.* 2018;7(12):e1511506.
33. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro Oncol.* junio de 2015;17(6):854-61.
34. Sampson JH, Aldape KD, Archer GE, Coan A, Desjardins A, Friedman AH, et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol.* marzo de 2011;13(3):324-33.
35. Malkki H. Trial Watch: Glioblastoma vaccine therapy disappointment in Phase III trial. *Nat Rev Neurol.* abril de 2016;12(4):190.
36. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Qiu J, Yang N, Frank CL, Lee KP, et al. Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother.* noviembre de 2016;65(11):1339-52.

37. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 1 de marzo de 2023;41(7):1453-65.
38. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol.* 11 de julio de 2019;21(7):923-33.
39. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol.* 11 de julio de 2019;21(7):923-33.
40. Zhu X, Nishimura F, Sasaki K, Fujita M, Dusak JE, Eguchi J, et al. Toll like receptor-3 ligand poly-ICLC promotes the efficacy of peripheral vaccinations with tumor antigen-derived peptide epitopes in murine CNS tumor models. *J Transl Med.* 12 de febrero de 2007;5:10.
41. Przepiorka D, Srivastava PK. Heat shock protein--peptide complexes as immunotherapy for human cancer. *Mol Med Today.* noviembre de 1998;4(11):478-84.
42. Bloch O, Lim M, Sughrue ME, Komotar RJ, Abrahams JM, O'Rourke DM, et al. Autologous Heat Shock Protein Peptide Vaccination for Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of Peripheral PD-L1 Expression on Response to Therapy. *Clin Cancer Res.* 15 de julio de 2017;23(14):3575-84.
43. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer.* 22 de marzo de 2012;12(4):265-77.
44. Galluzzi L, Senovilla L, Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, et al. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology.* 1 de octubre de 2012;1(7):1111-34.
45. Polyzoidis S, Ashkan K. DCVax®-L--developed by Northwest Biotherapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(11):3139-45.
46. Neth BJ, Webb MJ, Parney IF, Sener UT. The Current Status, Challenges, and Future Potential of Therapeutic Vaccination in Glioblastoma. *Pharmaceutics.* 3 de abril de 2023;15(4):1134.
47. Karimi-Sani I, Molavi Z, Naderi S, Mirmajidi SH, Zare I, Naeimzadeh Y, et al. Personalized mRNA vaccines in glioblastoma therapy: from rational design to clinical trials. *J Nanobiotechnology.* 4 de octubre de 2024;22(1):601.
48. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother.* julio de 2020;69(7):1375-87.
49. Zhong H, Liu S, Cao F, Zhao Y, Zhou J, Tang F, et al. Dissecting Tumor Antigens and Immune Subtypes of Glioma to Develop mRNA Vaccine. *Front Immunol.* 2021;12:709986.
50. Melnick K, Dastmalchi F, Mitchell D, Rahman M, Sayour EJ. Contemporary RNA Therapeutics for Glioblastoma. *Neuromolecular Med.* marzo de 2022;24(1):8-12.
51. Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-Perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2017;23(8):1898-909.
52. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* agosto de 2014;14(8):559-67.
53. Friedman GK, Johnston JM, Bag AK, Bernstock JD, Li R, Aban I, et al. Oncolytic HSV-1 G207 Immunovirotherapy for Pediatric High-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 29 de abril de 2021;384(17):1613-22.
54. Mochizuki AY, Hummel TR, Cripe T, Fouladi M, Pollack IF, Mitchell D, et al. Intratumoral/Peritumoral Herpes Simplex Virus-1 Mutant HSV1716 in Pediatric Patients with Refractory or Recurrent High-Grade Gliomas: A Report of the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Onco.* marzo de 2025;5(1):1.
55. Patel DM, Foreman PM, Nabors LB, Riley KO, Gillespie GY, Markert JM. Design of a Phase I Clinical Trial to Evaluate M032, a Genetically Engineered HSV-1 Expressing IL-12, in Patients with

- Recurrent/Progressive Glioblastoma Multiforme, Anaplastic Astrocytoma, or Gliosarcoma. *Hum Gene Ther Clin Dev.* junio de 2016;27(2):69-78.
56. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WKA, Sawaya R, Weinberg JS, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol.* 10 de mayo de 2018;36(14):1419-27.
 57. Nassiri F, Patil V, Yefet LS, Singh O, Liu J, Dang RMA, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* junio de 2023;29(6):1370-8.
 58. Kicielski KP, Chiocci EA, Yu JS, Gill GM, Coffey M, Markert JM. Phase 1 clinical trial of intratumoral reovirus infusion for the treatment of recurrent malignant gliomas in adults. *Mol Ther.* mayo de 2014;22(5):1056-62.
 59. Cloughesy TF, Petrecca K, Walbert T, Butowski N, Salacz M, Perry J, et al. Effect of Vocimagene Amiretrorepvec in Combination With Flucytosine vs Standard of Care on Survival Following Tumor Resection in Patients With Recurrent High-Grade Glioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de diciembre de 2020;6(12):1939-46.
 60. Westphal M, Ylä-Herttua S, Martin J, Warnke P, Menei P, Eckland D, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* agosto de 2013;14(9):823-33.
 61. Habashy KJ, Dmello C, Chen L, Arrieta VA, Kim KS, Gould A, et al. Paclitaxel and Carboplatin in Combination with Low-intensity Pulsed Ultrasound for Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2024;30(8):1619-29.
 62. Pandya H, Gibo DM, Garg S, Kridel S, Debinski W. An interleukin 13 receptor α 2-specific peptide homes to human Glioblastoma multiforme xenografts. *Neuro Oncol.* enero de 2012;14(1):6-18.
 63. Régina A, Demeule M, Ché C, Lavallée I, Poirier J, Gabathuler R, et al. Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2. *Br J Pharmacol.* septiembre de 2008;155(2):185-97.
 64. Kumthekar P, Tang SC, Brenner AJ, Kesari S, Piccioni DE, Anders C, et al. ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases. *Clin Cancer Res.* 15 de junio de 2020;26(12):2789-99.
 65. Dmello C, Brenner A, Piccioni D, Wen PY, Drappatz J, Mrugala M, et al. Phase II trial of blood-brain barrier permeable peptide-paclitaxel conjugate ANG1005 in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae186.
 66. Shen Y, Pi Z, Yan F, Yeh CK, Zeng X, Diao X, et al. Enhanced delivery of paclitaxel liposomes using focused ultrasound with microbubbles for treating nude mice bearing intracranial glioblastoma xenografts. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5613-29.
 67. Gould A, Zhang D, Arrieta VA, Stupp R, Sonabend AM. Delivering albumin-bound paclitaxel across the blood-brain barrier for gliomas. *Oncotarget.* 7 de diciembre de 2021;12(25):2474-5.
 68. Zhang DY, Dmello C, Chen L, Arrieta VA, Gonzalez-Buendia E, Kane JR, et al. Ultrasound-mediated Delivery of Paclitaxel for Glioma: A Comparative Study of Distribution, Toxicity, and Efficacy of Albumin-bound Versus Cremophor Formulations. *Clin Cancer Res.* 15 de enero de 2020;26(2):477-86.
 69. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Madrid: SEOM; 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1. Depósito Legal: M-3222-2024
 70. Agosti E, Garaba A, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, et al. CAR-T Cells Therapy in Glioblastoma: A Systematic Review on Molecular Targets and Treatment Strategies. *IJMS.* 29 de junio de 2024;25(13):7174.



DIVULGACIÓN MÉDICA

Ed
Uva EDICIONES
Universidad
Valladolid

La personalidad del paciente alcohólico: una aproximación mediante el estudio del test del árbol

The personality of the alcoholic patient: an approach through the study of the tree test

M^a Jesús García Cantalapiedra¹, Sofía Aires de Pablos², Víctor Leal Rodríguez², Elena Salas González², Sofía Blaya Haro³, Ander Aparicio Parras⁴, Alfonso Monllor Lazarraga⁵, Celia Chamorro Ramos², Ana Isabel Panadero García⁶

¹Psiquiatra. Unidad de Alcohología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

²Enfermera. Unidad de Alcohología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

³Terapia ocupacional. Unidad de Alcohología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

⁴Psicólogo PIR. Unidad de Alcohología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

⁵Médico MIR. Unidad de Alcohología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

⁶Enfermera. Consultas externas Infanto-juveniles. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Recibido: 14/05/2025

Aceptado: 19/07/2025

Correspondencia: mjgarcia@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.87-98>

RESUMEN. Los tratamientos que se utilizan para el problema del alcoholismo abordan la enfermedad fundamentalmente desde una óptica del "aquí y el ahora" del problema, con un modelo cognitivo conductual. profundizar en la estructura de la personalidad, en los conflictos y etapas infantiles estudiados fundamentalmente por el modelo psicoanalítico, permite, muchas veces, mejor tratamiento de este problema de salud. este objetivo puede facilitarse con la aplicación de técnicas gráficas como es el test del árbol de K. Koch

ABSTRACT The treatments used for the problem of alcoholism approach the disease fundamentally from a perspective of the "here and now" of the problem, with a cognitive behavioral model. Delving into the structure of the personality, in the conflicts and childhood stages discovered by the psychoanalytic model allows a better and more complete treatment of this health problem. This objective can be facilitated with the application of graphic techniques such as the K. Koch Tree Test.

PALABRAS CLAVE: Alcoholismo, personalidad, infancia

KEYWORDS: alcoholism, personality, childhood

1. INTRODUCCIÓN

Las encuestas ESTUDES y EDADES (1) (2), realizadas por el Ministerio de Sanidad, junto a otros estudios que analizan el problema en profundidad, como los realizados por el Comisionado para la Droga en Castilla y León (3), han puesto de manifiesto como se ha incrementado en nuestro medio el consumo perjudicial de bebidas alcohólicas. Datos reseñables son que: El porcentaje de consumidores de alcohol diarios se ha incrementado del 8,8% en 2015 al 12,2% en 2022 con diferencias importantes, estadísticamente significativas, entre hombres (17,9%) y mujeres (6,3%). Por ello en junio del pasado año, 2024 se abrió una unidad de alcoholología en el Hospital Clínico Universitario de nuestra ciudad. Está constituida por un equipo multidisciplinar de profesionales, y permite un tratamiento de psicoterapia individual y grupal, junto a tratamiento farmacológico para la deshabituación del alcohol. El tratamiento tiene una duración limitada de 3 a 6 meses con posterior derivación al ESM.

Prado Robles y cols. (4) recogen en su estudio realizado en jóvenes universitarios, la estrecha relación entre el trastorno de personalidad y el trastorno por uso de sustancias y en concreto con el abuso del alcohol. Estos autores encuentran datos relevantes en estudios previos de otros investigadores:

1. Casas (4) ha considerado que el trastorno de personalidad es el que frecuentemente lleva al consumo de sustancias.
2. Movalli y Marchiori según recoge Prado Robles (4) objetivaron como los alcohólicos mostraron una prevalencia de trastorno de personalidad del 31,1%, de acuerdo con las tasas descritas en la literatura y mayor comorbilidad con trastorno de personalidad que los controles.
3. Echeburua et al, ya en 2005, señala Prado Robles (4), determinaron la presencia de trastornos de personalidad entre pacientes con alcoholismo en un 40%. Señalan que la prevalencia de trastorno de personalidad entre los alcohólicos oscila, según los distintos estudios, pero llegando incluso hasta el 78%.
4. Además, es posible encontrar varios rasgos patológicos de personalidad e un mismo paciente con problemas con el alcohol. La presencia de varios rasgos disfuncionales (ya que en realidad aunque estos estudios refieren a varios trastornos de personalidad, no puede haber varios trastornos de personalidad en un mismo paciente) es habitual.
5. En el estudio de Cervera et al, (4) se dan cifras de comorbilidad elevadas entre alcoholismo y personalidad antisocial e inestable.
6. DeJong et al, (4) en la muestra de alcohólicos de su estudio, ven cómo el 28% cumplía criterios para trastorno de personalidad. Sin embargo, el 50% presentaba rasgos disfuncionales de más de un cluster de la clasificación DSM V, existiendo comorbilidad significativa dentro del grupo B y C.
7. Por último, en el metanálisis de Prado Robles y cols (4) y su estudio en una muestra de alumnos universitarios, se recoge como ya en 1997 Morgenstern y cols hablan de comorbilidad entre alcohol y los entonces llamados trastornos de personalidad cuya clasificación permitía varios diagnósticos simultáneos de los mismos.

En el estudio realizado por el equipo de investigación del doctor Carney de la universidad de Missouri-Columbia (Estados Unidos) (5) se analiza a 374 hombres y mujeres para determinar cómo cambia su personalidad cuando están bajo los efectos del alcohol. Podríamos entonces decir, que por un lado estaría la personalidad del paciente con alcoholismo que indicaría que personas están en riesgo de sufrir esta

enfermedad y por otro lado como los efectos del alcohol inciden sobre la misma deteriorándola y constituyéndola también en enfermedad. Estos investigadores identificaron cuatro personalidades clave en estado de embriaguez:

Los Hemingway: Se refiere "A las personas que se comportan de forma similar cuando beben. Recibe su nombre del escritor Ernest Hemingway, que sufría alcoholismo y manifestaba que podía consumir grandes cantidades de alcohol sin emborracharse". Refiere el artículo del que se ha tomado el trabajo de Carney, como: "Cuando están sobrios, estos individuos suelen estar dentro de cada uno de los Cinco Grandes Rasgos de la Personalidad, que incluyen extraversión, agradabilidad, apertura, concienciación y neuroticismo". El estudio también descubrió que "los Hemingway experimentan un pequeño descenso en su intelecto de conciencia cuando consumen alcohol". Son el 40% de la muestra.

Los Mary Poppins: Alrededor del 14% de los participantes en el estudio pertenecían a la categoría "Mary Poppins": "Esta personalidad se identifica en individuos que se vuelven más simpáticos y alegres cuando consumen alcohol. Se les considera bebedores más responsables, que son agradables cuando están sobrios y siguen siéndolo cuando están intoxicados". Muestran una ligera disminución de su concienciación e intelecto.

El Sr. Hyde: La historia del Dr. Jekyll y el Sr. Hyde muestra la interacción entre las dos personalidades del personaje: una buena y otra mala. Al igual que el alter ego del Dr. Jekyll, los bebedores de esta categoría son "menos responsables, menos intelectuales y más hostiles cuando están bajo los efectos del alcohol" que cuando están sobrios, según el estudio. El Sr. Hydes se convierte a menudo en un malvado. Para Carney y cols. "Asocian un aumento en extroversión (caracterizada por la locuacidad y la asertividad). Este tipo de bebedor es propenso a agitarse o "ponerse nervioso" en situaciones negativas, e incluso puede perder el conocimiento o empezar a pelearse".

Los profesores chiflados: Los que pertenecen a la categoría del Profesor Chiflado suelen ser más tímidos y cohibidos y se identifican normalmente como introvertidos. Sin embargo, cuando consumen alcohol, refiere el estudio "pasan a ser personas seguras de sí mismas, más extrovertidas y con un menor grado de conciencia". Pero, aun de la notable diferencia entre su comportamiento sobrio y ebrio, "los Profesores Chiflados corren menos riesgo de sufrir daños que otros grupos".

En relación al diagnóstico y pruebas complementarias en el trastorno por consumo de alcohol, es preciso saber que es necesario determinar una serie de parámetros que reflejen el desarrollo del consumo particular de cada paciente. La historia clínica y diversas pruebas complementarias permiten obtener el diagnóstico y las estrategias terapéuticas para la resolución de este problema de salud. Jiménez, Monasor y Rubio resumen en una publicación los principales instrumentos de evaluación del alcoholismo (6): "El alcoholismo es un fenómeno sumamente complejo en el que influyen diversos factores a lo largo de todo el proceso adictivo, desde su aparición y mantenimiento hasta las recaídas". Estos autores (6) describen como entre los instrumentos de evaluación más utilizados están evaluaciones tipológicas, la valoración de la motivación, de los aspectos cognitivos y conductuales, del deseo y pérdida de control, de la dependencia y la evaluación de los problemas asociados al consumo. Para ello nos servimos de cuestionarios específicos y que se pueden clasificar en función de las variables que evalúan, y de cuestionarios multidimensionales con los que podemos obtener información integrada de diversos aspectos más complejos y globales del paciente. En la clínica es necesaria la evaluación de múltiples aspectos individuales con el objetivo de conocer la situación particular de cada persona, y en consecuencia poder indicar un tratamiento personalizado adecuado que permita prolongar la abstinencia el mayor tiempo posible así como buscar la resolución completa en la etiología de este problema. En este sentido, la evaluación de la estructura y rasgos de personalidad del paciente es fundamental. Esta evaluación se apoya en muchas ocasiones en

pruebas complementarias de tipo proyectivo y corresponde a una valoración cualitativa y no cuantitativa de medida como se obtiene en algunas de las pruebas de evaluación. En este apartado del tratamiento del paciente es donde el Test del Árbol tiene un lugar destacado y relevante. Aunque puede parecer poco riguroso y científico para la medicina tradicional, proponemos este test para profundizar en el conocimiento de la personalidad del paciente con consumo de alcohol porque sirva de ejemplo, que hay estudios que lo proponen como un instrumento inicial en exploraciones que precisan gran rigor metodológico y científico como es la exploración médico forense donde se ha mostrado, especialmente útil en determinados casos como la violencia familiar, los delitos contra la libertad sexual, o las exploraciones infantiles (7). En la evaluación de pacientes con consumo de alcohol resulta también muy útil ya que no son pacientes fáciles de ser explorados porque el consumo siempre se minimiza y el problema se trivializa, siendo difícil la exteriorización y sinceridad a la hora de realizar un adecuado diagnóstico del caso del paciente.

El Test del Árbol fue propuesto por K. Koch en 1957 (8) consiste en indicar al paciente que dibuje un árbol. Se facilita para ello un folio en blanco, lápiz y goma. Se trata de un test proyectivo y su base reside en la proyección inconsciente de la psique en el dibujo en el que se reflejan tres planos dinámicos: El inconsciente (raíces y suelo), el preconscious (tronco) y el consciente y racional (copa), lo que también puede hacerse coincidir con el ego, el yo y el superyo. La forma en que se dibuja el suelo o base, horizonte, ramas, frutos, follaje, entre otros detalles, es de la mayor importancia interpretativa.

1. El material necesario se reduce a un folio en blanco, lápiz y goma que se le ofrece al probando con la siguiente consigna: "Dibuje un árbol". Puede después si lo desea colorearlo. No hay que dar al paciente ninguna idea acerca de cómo debe ser el árbol. Debe plasmarlo sin ninguna influencia externa. Si efectúa alguna pregunta o tiene dudas insistir en las instrucciones: "Puedes dibujar el que tú quieras y como desees". No existe límite de tiempo para su ejecución.
2. Posteriormente, el análisis del dibujo se hará teniendo en cuenta la "Ficha Técnica" de recogida de datos. Entre los principales estudiosos de esta prueba Stora (9) y Cid Rodríguez (10) proponen el siguiente esquema:
 - a. El tamaño del árbol y su ubicación en el papel. El trazo, su fuerza, su forma: Son denominados los aspectos formales del dibujo. Un dibujo pequeño se asocia a timidez y retraimiento. Un dibujo grande que ocupa toda la hoja muestra una persona extrovertida. Si es deforme o irreal, puede indicar excentricidad o necesidad de llamar la atención. La fuerza del trazo señala hacia la seguridad o inseguridad y el nivel de la autoestima. Si el dibujo se ha realizado en la parte baja de la hoja suele indicar dependencia y necesidad de protección. En el centro, señala egocentrismo y en la parte superior tendencia a utilizar el mundo de fantasía, pero también el de las ideas.
 - b. Raíz y suelo: Las raíces representan un elemento de vital importancia. Tienen la doble función de proveer de alimento y energía al árbol a la vez que le sirven de firme sostén adentrándose en "las entrañas de la tierra". Constituyen también el elemento oculto. La transición entre las emociones más íntimas y el mundo exterior. La raíz así señala Koch: "Suele asociarse a la parte más instintiva, de sentimientos más primarios, lo que Freud denominó el Ello. Unas raíces proporcionadas y bien dispuestas en la base del tronco suponen seguridad, buen contacto y vínculo emocional con la familia". El suelo para Koch "constituye el principio de contacto con la realidad. Es el punto desde el que el tronco emerge para sobrevivir en el medio externo. El trazo de un suelo firme puede asociarse a firmeza, seguridad, convicción en las ideas propias. Contrariamente, cuando el suelo no está

presente significaría, inestabilidad, inseguridad, dudas, falta de arraigo, necesidad de encontrar su propio espacio” (8).

- c. Tronco: “Es el elemento más identificado con el Yo. En él han de plasmarse la percepción que uno tiene de sí mismo y también el grado de seguridad o confianza que se tiene para afrontar los retos del mundo externo. Los troncos débiles, estrechos, irregulares, bajos o deformes muestran un carácter débil, influenciable, que afronta con temor un mundo externo que es asumido como hostil. Por tanto, el tronco débil puede ser un indicador de problemas emocionales” (8).
- d. Las ramas y la copa: “Las ramas, las hojas y demás elementos de la parte superior del árbol constituyen las estructuras que se alzan sobre el tronco (sobre el “Yo”) y revelan la calidad e intensidad de las relaciones hacia el mundo exterior. Puede interpretarse como símbolo de los brazos y de la dirección de las aspiraciones. También del estado de ánimo actual. Según su forma nos describirán a una persona que se adapta al exterior, se comunica eficazmente con los otros o, por el contrario, adopta una posición de retraimiento y defensa de su propio ego ante las amenazas externas. En algunos dibujos las ramas pueden ser sustituidas por la copa. En otros aparecen conjuntamente. La copa se relaciona con el autoconcepto y el mundo de las ideas (8).
- e. Otros elementos: Si el paciente dibuja follaje, frutos, el sol, las nubes, animales como pájaros o perros, entre otros. Referir que estos elementos tienen un significado simbólico. Así, dibujar frutos o el sol, suele indicar alegría en la vida, visión de futuro, tener objetivos a corto y medio plazo y medios para realizarlos.

Finalmente hay que decir que conviene que tengamos claros una serie de conceptos antes de intentar descifrar los signos que nos desvela el Test del Árbol: Hay que ser prudentes en la interpretación de las pruebas proyectivas ya los datos deben analizarse en el conjunto de la evaluación del paciente y no de modo aislado. Los test gráficos sólo tienen validez en tanto en cuanto sean complementados con otras pruebas u observaciones, así como con la historia del paciente abierta con una anamnesis cuidadosa. Por lo tanto, sólo nos permiten formular hipótesis de trabajo que luego debemos contrastar con otras pruebas. La peculiaridad de cada caso hace muy difícil establecer el mismo significado incluso para dibujos muy parecidos. De aquí la necesidad de este tipo de pruebas sean complementarias de otras más objetivas y sobre todo deban realizarse dentro de la anamnesis y exploración psicopatología del paciente.

2. OBJETIVO

1. Analizar la personalidad de los pacientes con consumo perjudicial de alcohol atendidos en la unidad de Alcohología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid
2. Ofrecer un diagnóstico y con ello un tratamiento más completo a los pacientes tratados en la unidad.

3. MATERIAL Y MÉTODO

1. Se ha aplicado el Test del Árbol de Koch de modo sistemático a todos los pacientes atendidos en la primera consulta durante el periodo de 6 meses.
2. Se ha completado el análisis de la estructura de la personalidad mediante entrevista clínica.

4. RESULTADOS

El prototipo de árbol dibujado por un paciente con consumo perjudicial de alcohol tendría las siguientes características:

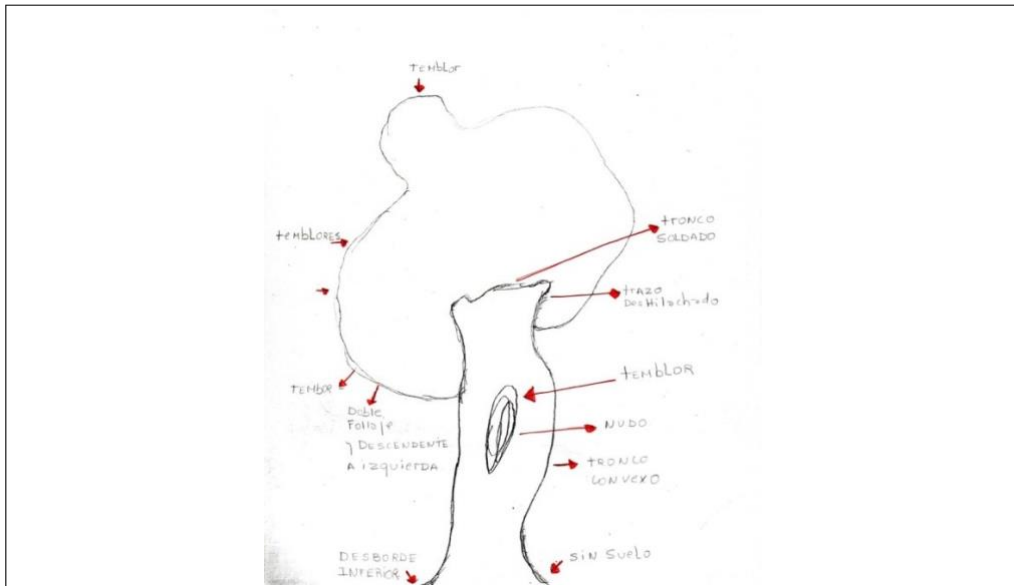


Figura 1. Árbol prototipo paciente alcohólico.

Destaca:

1. La presencia de trazos que manifiestan temblor, el doble trazo, el trazo deshilachado y el tronco convexo y soldado. Signos indicativos del efecto del alcohol en el organismo del paciente.
2. Además la existencia de nudo en el tronco es indicativa de heridas y carencias o problemas emocionales en el pasado del paciente como probable desencadenante del inicio del consumo abusivo y perjudicial de alcohol.

En concreto, en nuestra Unidad de Alcohología, los dibujos seleccionados como representativos, destacan por su sencillez y transparencia. La selección presentada en este trabajo, realizada por los pacientes es la siguiente:

- Dibujo 1: Varón de 51 años, casado con 2 hijos.
- Dibujo 2: Mujer de 47 años, casada con 2 hijos. Reside en el medio rural.
- Dibujo 3: Varón de 57 años, separado de su pareja. Jubilado por enfermedad. Tiene un hijo independizado. Vive solo en el medio rural.
- Dibujo 4: Varón de 74 años, jubilado. Vive con su esposa. Tiene 2 hijos adultos.

- Dibujo 5: Varón, soltero de 30 años, que vive solo desde 2010 en Valladolid en un piso de su familia.
- Dibujo 6: Mujer de 46 años, tiene 3 hijos. Separada de su primera pareja, en la actualidad tiene también problemas de convivencia en la segunda pareja.
- Dibujo 7: Paciente de 58 años, residente solo en el medio rural. Separado de su pareja aunque con buena relación entre ambos. Tiene 3 hijos.
- Dibujo 8: Paciente de 59 años, casado, padre de 3 hijos, reside en la actualidad con su segunda pareja y 2 hijos.
- El relación a los aspectos formales de los dibujos, referir que su ubicación predominante es en la mitad superior de la hoja y su tamaño es mediano o grande. Los trazos son firmes. Estas características podrían indicar que están seguros de sí mismos para superar su enfermedad. Si bien queremos señalar que todos han sufrido pérdidas importantes tanto a nivel seres queridos como a nivel laboral o de ruptura sentimental.



Figura 2. Test del árbol. Dibujo paciente 1 y Dibujo paciente 2

Los dibujos 1 y 2 corresponden a personas de mediana edad, que viven en pareja y tienen hijos. Los dibujos muestran un tronco trazado de forma sencilla y segura aunque el segundo no tiene suelo, ni se acompaña de sol, cielo ni nubes. También carece de frutos: La relación de pareja presenta mucha menos armonía que el dibujo realizado en primer lugar. Esta persona presenta clínica y tratamiento previo. La mujer que ha realizado el dibujo 2 proyecta mucho más sus relaciones personales en amistades fuera del núcleo familiar y dispone de mucha más imaginación y fantasía que el primero que es un hombre abogado más realista, racional y operativo. La chica es una persona soñadora, e idealista.



Figura 3. Test del árbol. Dibujo paciente 3 y Dibujo paciente 4

Como se observa los dibujos 3 y 4, no ponen de manifiesto ninguna patología reseñable asociada al consumo de alcohol, siendo adecuados en el tamaño y en los elementos. No parecen asociar otra clínica tampoco. La ubicación en el papel en la mitad superior de la hoja señala hacia un adecuado estado de ánimo y buena autoestima, con metas y proyectos adecuados y realistas que les ayudaran a superar su enfermedad actual.

Sin embargo si analizamos estos dibujos dentro de la historia personal de ambos pacientes, la realidad no se corresponde con su apariencia: Se trata de dos varones con importantes pérdidas y duelos. El primero con relevante pérdida de poder adquisitivo, de posición social y con separación de su pareja e hijos. El segundo ha presentado un grave problema de salud con repercusión en su salud orgánica y limitaciones en sus actividades diarias, ocio y relaciones desde que sucedió este hecho. Podría interpretarse entonces que la realización de los árboles corresponde a un inicio de su recuperación de su salud emocional donde existe ánimo, fuerza del yo, suficiente para ir llenando sus vidas de otros objetivos y metas que están aún por realizar y por eso no quedan plasmadas en el dibujo con otra serie de detalles que les harían más completos y reflejarían una vida personal más enriquecida.

Esta última idea es que la se considera corresponde en las sesiones de tratamiento. De aquí que la realización de esta prueba proyectiva deba siempre realizarse completando con la anamnesis del paciente.



Figura 4. Test del árbol. Dibujo paciente 5 y Dibujo paciente 6

El Dibujo 5 pone de manifiesto las características de un dibujo realizado por una persona con consumo de etanol por sus trazos temblorosos e inseguros. Con desborde inferior y sin suelo. El consumo de alcohol hace que los pacientes se sientan inseguros dado que el estado de intoxicación hace que mentalmente la persona pierda el control sobre sus actos y conductas. El dibujo corresponde a un muchacho con clínica de tipo fóbico y evitativa, que en el pasado presentó problemas de imagen y de conducta alimentaria.

El dibujo 6 proyecta una persona con compleja vida personal que vino a España hace ya algunos años. Que ha sufrido malos tratos en su primera pareja y a nivel laboral. En nuestro medio ha desarrollado también una vida personal compleja ya que presenta en la actualidad complicadas relaciones de pareja que se asocian además a problemas económicos y de lugar de residencia. Con la sola realización del dibujo no puede concretarse la exploración, síntomas ni diagnóstico, precisando de pruebas completarias y mayor anamnesis para poder determinar un diagnóstico concreto y un abordaje psicoterapéutico. Eso sí, el dibujo realizado denota patología, por su suelo sus ramas peculiares, por la realización de un suelo abombado a modo de montaña y por sus detalles y elementos poco habituales y frecuentes, extraños, pero la realización del dibujo si ha permitido objetivar este aspecto de la clínica de la paciente.

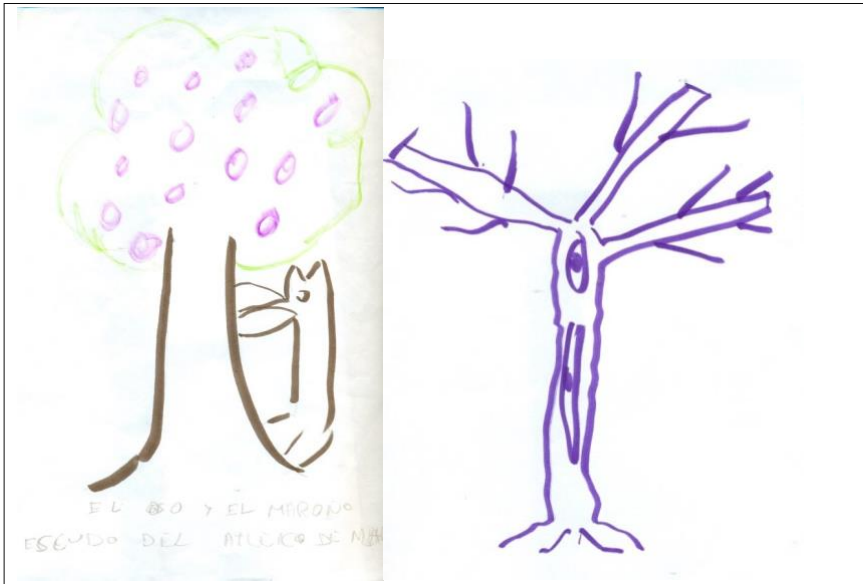


Figura 5. Test del árbol. Dibujo paciente 7 y Dibujo paciente 8

Estos dos árboles, como en el caso del dibujo 7, denotan clínica asociada al consumo de alcohol, pero no derivada del mismo. El dibujo número 6 corresponde a un paciente que presenta deterioro cognitivo, con empobrecimiento emocional y es por ello de tintes infantiles. El paciente manifiesta conductas dependientes y pueriles y un estado de ánimo que oscila entre la depresión profunda o la euforia porque padece trastorno bipolar. Esto se refleja en la asociación de texto al dibujo, de la realización de un osito, de abundantes frutos, la alegría en la elección de los colores y el hecho de que al árbol ocupe toda la hoja, señal de que el paciente presenta un estado emocional en el punto de la euforia. La falta de realización de suelo señala también su dependencia e inestabilidad.

El dibujo 8 ha sido realizado por un paciente varón que presenta un consumo previo de otras sustancias que abandonó. Es un árbol triste, desnudo, con heridas importantes: En su biografía ha existido una ruptura sentimental previa y también se produjo un cambio radical en su vida al iniciar una segunda relación. La realización de un tronco con ramas muertas y desnudas se interpreta corresponden a la actual desunión de su familia, hijos y segunda esposa que residen en el domicilio, pero con muy escasa comunicación emocional y sin genuino contacto afectivo. Hay que señalar finalmente que llama la atención que solo este dibujo de todos los presentados, presenta raíces: En este sentido decir que este paciente tiene un fuerte anclaje en su familia de origen, estando muy unido a su padre y hermanos lo que le permite sostenerse en la actualidad.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las principales conclusiones y discusión del trabajo podrían resumirse en los siguientes puntos:

1. El Test del árbol de Koch es una técnica complementaria útil para el diagnóstico de los pacientes que presentan trastorno por consumo de alcohol.
2. De este estudio y a lo largo del tratamiento de estos pacientes en la unidad, podríamos concluir que son personas con problemas de adaptación, con pérdidas a nivel emocional, cuya estructura y rasgos de personalidad que no les ha permitido adaptarse de nuevo.
3. Los pacientes con consumo de alcohol a los que se ha aplicado esta prueba no presentan signos de deterioro cognitivo, orgánico, ni las características propias de este grupo de pacientes con este trastorno.
4. Su autoestima y fuerza del yo se objetivan mediante el test del árbol, en muy buen nivel y esta circunstancia les hace muy abordables desde el punto de vista psicoterapéutico para su tratamiento de deshabituación.
5. Sería preciso ampliar el estudio para profundizar en el tema, si bien nuestro interés ha sido ahora aportar una técnica complementaria que pueda servir a otros clínicos para un diagnóstico y tratamiento más preciso de sus pacientes en este y otros campos de la salud mental.

6. AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los alumnos de la Facultad de Medicina de Valladolid que han rotado en la unidad de Alcohología del Hospital Clínico su ayuda y participación activa en nuestra actividad clínica y formativa diaria. En especial, gracias a nuestros pacientes participantes en el estudio por su desinteresada colaboración.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

Se ha pedido la conformidad, solicitado revisión y permiso de difusión de resultados a los pacientes que han participado en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanza secundaria en España 1994-2023. ESTUDES. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; Informe 2023.
2. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España 1995-2024. EDADES. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; Informe 2024.
3. Admisiones a tratamiento ambulatorio por abuso o dependencia de drogas. Episodios de urgencia hospitalaria relacionados con el consumo de drogas. Muertes por reacción aguda a sustancias psicoactivas. Sistema Autonómico de Información sobre Toxicomanías de Castilla y León

(SAITCyL): Junta de Castilla y León. Consejería de Familia e igualdad de oportunidades; Informe 2023.

4. Prado Robles et al. Relación entre consumo de alcohol y rasgos patológicos de personalidad en una muestra de alumnos universitarios. T Adictivos 2007, 9 (2) 126-31.
5. BBC News Mundo. ¿Mary Poppins o Mr. Hyde? Qué tipo de borracho eres según la ciencia. Noticias, Salud, de 5 de Agosto 2015.
6. Jiménez M et al. Instrumentos de evaluación en el alcoholismo. Trastornos Adictivos 2003; 5(1):13-21.
7. Cid Rodríguez J.M, Castellano Arroyo M. El test del Árbol, su aplicación en la exploración de la personalidad en la clínica médico forense. 2002. Cuad. med. forense Nº 30. Cuadernos de Medicina Forense versión On-line ISSN 1988-611X versión impresa ISSN 1135-7606.
8. Koch, K. El Test del Árbol. Buenos Aires: Editorial Kapeluz. 1962.
9. Stora, R. El Test del Árbol. Barcelona: Ed. Paidós. 1989.
10. Cid Rodríguez J.M^a. El Test del Árbol. Evaluación Psicológica (Índice de Variables de Interpretación). Madrid: Ed. Granada. 1998.



Micosis invasivas: una amenaza sanitaria emergente

Invasive mycoses: an emerging health threat

Diana Rodríguez González

Máster en Investigación Biomédica y Terapias Avanzadas, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.

Recibido: 29/05/2025

Aceptado: 21/07/2025

Correspondencia: diana.rodriguez24@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.99-105>

RESUMEN A diferencia de las infecciones víricas o bacterianas, las micosis invasivas han pasado bastante desapercibidas a lo largo de la historia, pero en los últimos años han empezado a atraer cada vez más atención a raíz de un importante aumento de la incidencia de estas enfermedades y su complicado tratamiento debido a la aparición de resistencias, la poca variedad de antimicóticos disponibles para combatirlas y la existencia de comorbilidades graves e inmunosupresión en la mayoría de los afectados. Como consecuencia, el desenlace clínico suele ser desfavorable y las tasas de mortalidad, elevadas. Además, actualmente concurren una serie de factores que propiciarán un importante aumento de las infecciones fúngicas en un futuro próximo, así como la aparición de nuevos patógenos emergentes, como *Candida auris*, una levadura descubierta recientemente en 2009 que suscita gran preocupación en la comunidad médica y ha sido incluida en la Lista de Patógenos Fúngicos Prioritarios de OMS en la categoría de prioridad crítica.

ABSTRACT Unlike viral or bacterial infections, invasive mycoses have been rather overlooked throughout history. However, in recent years, they have drawn increasing attention as a consequence of the significant rise in the incidence of these diseases and the challenges posed by their treatment, namely the emergence of drug resistances, the limited number of available antifungals, and the prevalence of serious comorbidities and immunosuppression among affected patients. As a result, the clinical outcome is usually unfavorable, with high mortality rates. Additionally, several factors currently at play are expected to further drive the rise of mycoses in the near future and lead to the emergence of new fungal pathogens, such as *Candida auris*, a yeast first identified in 2009 that is causing increasing alarm in the medical community and has been classified as a critical-priority threat in the WHO fungal priority pathogens list.

PALABRAS CLAVE: micosis invasivas, infecciones fúngicas, *C. auris*

KEYWORDS: invasive mycoses, fungal infections, *C. auris*

1. INTRODUCCIÓN

Los hongos son los grandes olvidados de la microbiología clínica. Hasta muy recientemente, se han visto consistentemente eclipsados por otros microorganismos como virus o bacterias, tanto en la práctica clínica como en la investigación. El punto de inflexión tuvo lugar a mediados del siglo XX, cuando la epidemia del VIH y los nuevos avances de la medicina moderna, como los trasplantes y la quimioterapia, pusieron a los hongos en el punto de mira de la salud pública.

Varios factores contribuyen a que este taxón haya sido históricamente tan infravalorado. En primer lugar, se debe a la naturaleza principalmente saprófita de los hongos. De entre las 150.000 especies fúngicas que actualmente se conocen, solamente unas 300 son potencialmente patógenas para los humanos, y únicamente 50 tienen capacidad para infectar a individuos inmunocompetentes (1).

Otro de los motivos que hacen que los hongos pasen tan desapercibidos es el infradiagnóstico, especialmente en laboratorios con pocos recursos y sin formación especializada, ya que a diferencia de virus y bacterias, no suelen existir pruebas rápidas de detección y los métodos tradicionales como el cultivo o la observación al microscopio son más propensos a falsos negativos y errores de diagnóstico (2).

También influye el hecho de que no causen grandes epidemias mediáticas como las protagonizadas por virus o bacterias, principalmente porque, salvo raras excepciones, las infecciones fúngicas no se contagian de una persona a otra, sino que se adquieren individualmente del ambiente, principalmente por inhalación de esporas o inoculación directa, o bien a partir de la propia microbiota endógena (los hongos que forman parte de nuestra microbiota) (3).

Además, para poder infectar a un ser humano, un hongo debe superar importantes barreras biológicas. En primer lugar, está el gradiente térmico. Por lo general, su temperatura de crecimiento óptima es la ambiental, por lo que deben desarrollar termotolerancia para poder soportar el ambiente hostil de un animal endotermo. De hecho, una de las hipótesis que explican el desarrollo de la endotermia durante el límite Cretácico-Terciario fue la gran proliferación fúngica que tuvo lugar como consecuencia de una drástica disminución de la temperatura y de una deforestación masiva que generaron un caldo de cultivo perfecto para el crecimiento de los hongos. La endotermia, a pesar de ser metabólicamente muy costosa, permitió a las aves y a los mamíferos resistir las infecciones fúngicas gracias a sus elevadas temperaturas corporales y contribuyó al declive y la extinción de otros grupos como los dinosaurios que, al ser ectotermos, se vieron más afectados por la menor temperatura ambiental y habrían sido más susceptibles a las infecciones fúngicas en un escenario en el que ya concurrían otras presiones ambientales (4).

Otro obstáculo destacable es el potencial redox del hospedador. Por lo general, los hongos son saprófitos y proliferan en ambientes reductores con poco oxígeno, pero en los huéspedes animales reina un ambiente oxidativo. Además, el sistema inmunitario utiliza el poder oxidante de las especies reactivas de oxígeno como arma contra los microorganismos invasores. Por ello, algunos hongos patógenos son capaces de sintetizar enzimas, como la superóxido dismutasa o la catalasa, que les permiten resistir este estrés oxidativo (5).

Finalmente, la última barrera, y quizá la más importante, son las propias defensas del hospedador. Por eso, las micosis son tan sumamente raras en individuos inmunocompetentes. El reducido grupo de personas susceptibles a la gran mayoría de infecciones fúngicas, que principalmente son las personas inmunodeprimidas, influye también en que estas afecciones pasen tan desapercibidas en el ámbito clínico.

En resumen, todos estos factores han contribuido a que se infravalore la relevancia clínica real de estas enfermedades y a que no se disponga de datos epidemiológicos fiables que reflejen la magnitud real de este problema. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio en la perspectiva de las

autoridades sanitarias. El año 2022 supuso un hito en la micología clínica con la publicación por parte de la OMS de una lista de patógenos fúngicos prioritarios, siguiendo el modelo de su homóloga sobre patógenos bacterianos publicada en 2017, que incluye 19 especies de hongos dentro de tres grupos de prioridad. Esta iniciativa tiene como objetivo concienciar sobre la relevancia de estas patologías y encauzar los esfuerzos de las distintas partes implicadas para combatirlas de manera más eficaz (2).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Aunque resulta difícil calcular cifras epidemiológicas fiables, se han intentado realizar estimaciones para poder cuantificar la magnitud de estas enfermedades. Según una revisión bibliográfica publicada por Denning et al. en *The Lancet Infectious Diseases* se estima una incidencia anual de 6,5 millones de casos y 2,5 millones de muertes directamente atribuibles a micosis a nivel mundial (6).

Para poner en contexto la relevancia de estas enfermedades, en la figura siguiente se compara la estimación del grupo de Denning (6) de mortalidad mundial por micosis invasivas con las diez principales causas de mortalidad a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud para el año 2021 (7). Teniendo en cuenta esta comparativa, que sitúan a las infecciones fúngicas como quinta causa de muerte a nivel mundial, resulta sorprendente que pasen tan desapercibidas en el ámbito clínico y científico.



Figura 1: Comparativa de la estimación del grupo de Denning de la mortalidad por micosis invasivas (6) con las 10 principales causas de muerte en 2021 según la OMS (7).

Causas de la emergencia de las micosis

Lo más alarmante de estas cifras es que existen indicios de que la incidencia de estas patologías está aumentando y se prevé que esta tendencia continúe en los próximos años debido a diversos factores que contribuyen a la emergencia de las infecciones fúngicas:

- **Aumento de la población susceptible:** Irónicamente, los avances de la medicina moderna han aumentado la esperanza de vida en muchas patologías a costa de comprometer la inmunidad y, por ende, de aumentar la susceptibilidad a las micosis. Aunque la incidencia ha disminuido dentro del grupo de los pacientes con VIH gracias a los tratamientos

antirretrovirales, ha aumentado dentro de otros colectivos inmunodeprimidos como los receptores de trasplantes o de quimioterapia. Además, existe una correlación entre la incidencia de infecciones fúngicas y algunos tratamientos invasivos o el ingreso en unidades de cuidados intensivos. (6)

- **Resistencia a los antimicóticos:** Aunque no suscita tanta alarma social como las bacterias superresistentes, la resistencia a los antifúngicos también es un problema en ciernes, e incluso más acuciante que en el caso de los antibióticos, dado que el arsenal de antimicóticos disponibles es mucho más limitado. Las infecciones fúngicas a menudo requieren tratamientos crónicos para combatir estos patógenos, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, y también es habitual su aplicación profiláctica para prevenir estas infecciones en colectivos susceptibles. Estas exposiciones prolongadas provocan la selección de cepas mutantes que han desarrollado resistencia a los mismos (8). De entre la reducida gama de antifúngicos, los más afectados por este problema son los azoles, debido a su utilización masiva como pesticidas en la agricultura para combatir los hongos fitopatógenos. Esto provoca que surjan resistencias en hongos saprófitos de vida libre, como *Aspergillus fumigatus*, capaces de provocar infecciones oportunistas (9).
- **Cambio climático:** Otro de los factores que están impulsando la patogenicidad de los hongos es el calentamiento global. Se calcula que desde la Revolución Industrial la temperatura media global ha aumentado 1,5 °C y esta tendencia continuará en el futuro próximo. Por una parte, esto está provocando una ampliación de la distribución geográfica de hongos endémicos de zonas tropicales y subtropicales a regiones templadas. Además, el aumento de la temperatura favorece el desarrollo de la termotolerancia adaptativa en los hongos (10). De hecho, está demostrado que el calentamiento global no solo actúa a modo de selección positiva de cepas termotolerantes, sino que se incrementa la tasa de mutación espontánea por el estrés térmico (11). Por otra parte, se reduce el gradiente entre el ambiente y la temperatura interna de los mamíferos, por lo que se socava una de las principales barreras a la patogénesis de los hongos.



Figura 2: Causas de la emergencia de las micosis. Imagen creada con BioRender (6, 8-11).

En conclusión, todos estos factores contribuyen a la emergencia de las micosis y harán que en los próximos años se observe un importante aumento en la incidencia de estas enfermedades y, salvo que aparezcan nuevos tratamientos o medidas profilácticas, este incremento también se verá reflejado en las cifras brutas de mortalidad.

3. CANDIDA AURIS: UN HONGO EMERGENTE

Candida auris ha irrumpido con fuerza: se identificó por primera vez en 2009 y, en solo 13 años, se ha ganado un puesto en el grupo de prioridad crítica de la OMS (2). Asimismo, existen bastantes indicios que apuntan a que puede tratarse del primer caso de hongo que se ha vuelto patógeno como consecuencia del cambio climático (12).

Sus orígenes todavía suscitan muchos interrogantes, debido a su aparición simultánea e independiente en tres continentes distintos. Los análisis filogenéticos han determinado que evolucionó recientemente a partir de un ancestro común con una menor tolerancia térmica y derivó en varios clados geográficamente apartados. Una de las hipótesis más plausibles propone que *C. auris* surgió a partir de un hongo ambiental no patógeno de zonas pantanosas que desarrolló termotolerancia, y que primero pudo saltar a un huésped aviar intermedio que pudo contribuir a su propagación geográfica antes de dar el salto a los humanos simultáneamente en tres regiones distantes (13).

Se trata de una levadura que puede colonizar la piel y provocar graves cuadros de candidiasis invasivas en pacientes inmunocomprometidos, con una mortalidad de entre el 29-53 %. A diferencia de otros miembros del género *Candida*, las infecciones no son de carácter endógeno a partir de la propia microbiota, sino que se adquieren del ambiente o de otros pacientes con colonización cutánea (2). Desde que se detectó por primera vez en EE. UU. en 2016, las tasas de incidencia han aumentado de forma casi exponencial, con 4514 casos registrados en 2023 (14). También es responsable de grandes brotes nosocomiales, como el experimentado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia entre 2017-19 con 203 afectados (15).

El principal desafío clínico que plantea *C. auris* es su resistencia inherente a los antimicóticos: tiene una resistencia muy elevada a los azoles, moderada a la anfotericina B y baja a las equinocandinas. Se han encontrado incluso cepas panresistentes. Además, puede formar biopelículas, que dificultan la acción de los antimicóticos y los desinfectantes y le permiten sobrevivir periodos prolongados sobre superficies abióticas, por lo que resulta muy difícil eliminarlo del ambiente hospitalario (2).

4. CONCLUSIÓN

Las infecciones fúngicas suponen una grave amenaza para la salud pública que no se puede seguir ignorando e infravalorando. Es necesario incentivar la investigación y redoblar los esfuerzos en este ámbito, sobre todo a nivel de desarrollo de nuevos tratamientos antifúngicos con mecanismos de acción novedosos para poder combatir los hongos multirresistentes que cada vez aparecen con más frecuencia en la práctica clínica, así como alternativas profilácticas a la administración de antimicóticos, como vacunas antifúngicas. De lo contrario, las micosis continuarán su expansión con un alto coste de vidas humanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology: Tenth edition. Manual of Clinical Microbiology: Tenth Edition [Internet]. 2022 Jun 3 [cited 2025 Apr 12];1–2:1–2552. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.ponton.uva.es/doi/book/10.1128/9781555816728>
2. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
3. Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2020 [cited 2025 Jul 29];115(9):e200430. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7546207/>
4. Casadevall A. Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection? Fungal Genet Biol [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 20];42(2):98–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15670708/>
5. Paiva CN, Bozza MT. Are Reactive Oxygen Species Always Detrimental to Pathogens? Antioxid Redox Signal [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2025 Apr 13];20(6):1000. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3924804/>
6. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];24(7):e428–38. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309923006928>
7. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017 Dec 1;17(12):e383–92.
9. Verweij PE, Arendrup MC, Alastruey-Izquierdo A, Gold JAW, Lockhart SR, Chiller T, et al. Dual use of antifungals in medicine and agriculture: How do we help prevent resistance developing in human pathogens? Drug Resist Updat [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 19];65:100885. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10693676/>
10. Huang CJ, Lu MY, Chang YW, Li WH. Experimental Evolution of Yeast for High-Temperature Tolerance. Mol Biol Evol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Apr 19];35(8):1823–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/molbev/msy077>
11. Gusa A, Yadav V, Roth C, Williams JD, Shouse EM, Magwene P, et al. Genome-wide analysis of heat stress-stimulated transposon mobility in the human fungal pathogen *Cryptococcus*

deneoformans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2025 Apr 19];120(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669112/>

12. Garcia-Bustos V. Is Candida auris the first multidrug-resistant fungal zoonosis emerging from climate change? mBio [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Apr 19];15(4):e00146-24. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11005414/>

13. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of Candida auris: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. mBio [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 19];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337723/>

14. Candida auris | Candida auris (C. auris) | CDC [Internet]. [cited 2025 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/candida-auris/index.html>

15. García CS, Palop NT, Bayona JVM, García MM, Rodríguez DN, Álvarez MB, et al. Candida auris: descripción de un brote. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 1];38:39–44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-candida-auris-descripcion-un-brote-S0213005X20300379>



Trombosis venosa profunda de miembro superior

Deep Vein thrombosis upper limb

Jeannette Mercedes Rufino Arias

Médico de Familia. Centro de salud Alquerías, Murcia, España

Recibido: 12/06/2025

Aceptado: 31/07/2025

Correspondencia: drajeannette09@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.106-111>

RESUMEN La trombosis venosa profunda en las extremidades superiores constituye una entidad poco habitual en la práctica clínica y, en consecuencia, también en los estudios de imagen. Debido a esta baja sospecha diagnóstica, existe el riesgo de que pase inadvertida, lo que puede ocasionar una morbilidad significativa en el paciente¹. El gold estándar para su diagnóstico tras dímero-D alto en la coagulación venosa es la prueba de imagen eco-doppler venoso que evitan retraso en el tratamiento anticoagulante¹. Aquí presento el caso de una mujer de 54 años de edad que presenta dolor, rubor, edema y tumefacción de miembro

ABSTRACT Upper extremity thrombosis is an unusual finding in the clinic, and therefore in imaging tests. This is why, in the presence of low suspicion, its diagnosis may be overlooked, resulting in significant morbidity for the patient. The gold standard for its diagnosis after high D-dimer levels in venous coagulation is the venous echo-doppler imaging test, which prevents delays in anticoagulant treatment. Here I present the case of a 54-year-old woman who presents with pain, redness, edema, and swelling of the left upper limb.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa profunda

KEYWORDS: Deep vein thrombosis

1. INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) representa un problema relevante de salud pública, ya que cada año afecta a millones de personas a nivel global. En España, la incidencia estimada es de 116 casos por cada 100.000 habitantes, de acuerdo con los datos publicados por el Grupo de Estudio del Tromboembolismo Venoso. Sin embargo, hay razones para pensar que la incidencia real de TVP es superior, por tratarse con frecuencia de cuadros infradiagnosticados^{2,3}. La TVP de miembros superiores representa aproximadamente entre el 1% y el 4% de todos los casos de TVP^{4,5}, siendo aún más infrecuente la etiología primaria de esta entidad, con una incidencia anual estimada de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, ya que cuando la TVP de extremidades superiores ocurre, suele ser secundaria a la colocación de un catéter venoso central o a estados protrombóticos⁶.

2. HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 56 años con antecedentes personales de interés sin alergias medicamentosas conocidas, no hipertensión arterial, no diabetes mellitus, no hábitos tóxicos, no dislipemia, en tratamiento con apocard 100mg 1 al día y emconcor 5mg diario por fibrilación auricular paroxística sin cardiopatía estructural, que consulta inicialmente el 11 de abril en el centro de salud por un resfriado y artralgiás, siendo positivo para covid19.

El día 14 de abril consulta nuevamente en el centro de salud por palpitaciones y es derivada a urgencias con vía periférica (catéter venoso periférico), siendo diagnosticada de FA con buen control de frecuencia.

Posteriormente el día 17 de abril, presenta dolor, tumefacción, rubor y eritema en la cara interna del miembro superior izquierdo, en el mismo brazo donde, tres días antes, se le había colocado un catéter venoso periférico. Acude al servicio de urgencias de atención primaria, donde se diagnostica como picadura de insecto y se prescribe tratamiento con corticoides y antihistamínicos orales.

Ante la ausencia de mejoría, la paciente acude al servicio de urgencias hospitalario, donde realizan analítica con Dímero-D y eco-doppler venoso de MSI siendo diagnosticada de trombosis humeral.

En la exploración física presenta Buen estado general, consciente y orientada, con buena coloración de la piel y bien hidratada. Constantes vitales estables tensión arterial (TA) inicial: 119/78 mm Hg; Temperatura inicial 35,3 °C; Frecuencia Cardiaca Inicial 91 l.p.m.; Saturación de oxígeno (Sat.O2) Inicial 99 %; Auscultación cardiopulmonar: arritmico con respuesta ventricular normal. Murmullo vesicular conservado, no ruidos respiratorios añadidos. Exploración Neurológica: sin focalidad neurológica aparente. En MSI: presenta dolor, tumefacción, rubor y eritema en cara interna.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se le realiza un electrocardiograma (ECG), mostrando fibrilación auricular (FA) a 120 l.p.m. QRS estrecho sin alteraciones de la repolarización.

Se solicita una analítica sanguínea (tabla 1), donde se muestra un Dímero D elevado: 1056 ng/ml. Además, se realiza una radiografía de tórax (figura 1) mostrando cardiomegalia y aumento de la trama broncovascular y un eco Doppler venoso de miembro superior con trombo presente en la vena humeral y mediana basilíca del miembro superior izquierdo (figura 2)

Analíticas	Resultados	Analíticas	Resultados
1. Glucosa	86mg/dL	8. Hemoglobina	13.4 g/dL
2. Urea	45mg/dL	9. VCM	88.4 fL
3. Creatinina	0-62mg/dL	10. Leucocitos totales	7.30 x10^3/uL
5.Sodio	138 mEq/L	11. Neutrófilos	55.10%
6. Potasio	4.6 mEq/L	12. Plaquetas	194 x10^3/uL
7. Proteína C Reactiva	0.5 mg/dL	13. Dímero D	1056 ng/ml

Tabla 1. Resultados de la analítica sanguínea realizada.



Figura 1. Radiografía de TÓRAX de la paciente



Figura 2. Eco-doppler venoso, donde se muestra el trombo

4. EVOLUCIÓN

Se decide ingreso a cargo de medicina interna para inicio de anticoagulación subcutánea con heparina de bajo peso molecular, hibor diario (heparina de bajo peso molecular – HBPM) a dosis profilácticas. Al tercer día pasa a anticoagulación oral con dabigatrán 150mg cada 12 horas hasta la siguiente revisión en consulta externa de Unidad de trombosis medicina interna.

5. DIAGNÓSTICO

Trombosis venosa profunda de vena humeral y mediana basilica del miembro superior izquierdo.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades superiores (EES) supone aproximadamente un 1-4 % del conjunto de trombosis venosas profundas. Su incidencia está aumentando por el uso de catéteres. Expresa la presencia de un trombo en las venas subclavias, axilares o humerales. Las trombosis de las venas cefálica y basilica no se incluyen en esta definición, considerándose trombosis superficiales⁵.

Se considera trombosis venosa proximal aquella que afecta desde las venas axilares hacia segmentos más centrales, mientras que se denomina trombosis distal a la que compromete la vena braquial o vasos más periféricos⁵.

En cuanto a la afectación vascular, las venas axilares y subclavias son las que con mayor frecuencia se ven implicadas. El sistema venoso superficial está constituido por las venas cefálica, basilica, cubital media y las cefálicas accesorias, mientras que el sistema venoso profundo incluye las venas radial, cubital, braquial, axilar, subclavia y braquiocefálica; esta última se forma por la confluencia de la vena subclavia con la vena yugular interna⁵.

Según su causa, se clasifican como primarias o secundarias.

1.- TVP primarias (20-30%):

- Síndrome del estrecho torácico, síndrome de Paget-Schroetter (relacionado con esfuerzos o ejercicios, más común en jóvenes). Se trata de un síndrome de compresión venosa torácica por anomalías en la anatomía de la salida torácica (primera costilla, clavícula, ligamento costoclavicular, músculos subclavio o escaleno anterior) que causan compresión o lesión recurrente en el paquete vascular.
- Idiopáticas⁵.

2.- TVP secundarias (70-80%):

- Asociadas a uso de catéter venoso central (CVC) o cables de marcapasos.
 - Cáncer activo
 - Cirugía o traumatismo
 - Hormonal (gestación, puerperio, anticonceptivos orales)
 - Insuficiencia cardíaca
 - Compresión externa⁵.
- En este caso, fue por la colocación de un catéter venoso periférico 3 días previos.

Desde el punto de vista clínico, la trombosis venosa profunda puede manifestarse con dolor o sensación de molestia, parestesias, eritema, debilidad y/o edema en la extremidad comprometida. En la exploración física suelen encontrarse signos como tumefacción, hinchazón y circulación colateral; no obstante, se han documentado casos totalmente asintomáticos⁵. Entre los principales diagnósticos diferenciales deben considerarse hematomas, lesiones musculares del miembro superior, celulitis, linfedema y gangrena².

En el caso descrito, la paciente recibió inicialmente el diagnóstico de picadura de insecto. Solo con la progresión clínica aparecieron signos sugestivos de TVP, como el edema, el aumento de volumen de las partes blandas y la presencia de circulación colateral en el brazo derecho.

El estudio mediante **eco-Doppler venoso** constituye la técnica de referencia para la confirmación diagnóstica⁵, aunque pueden emplearse también resonancia magnética, flebografía o angio-TC como métodos complementarios. En este caso, la confirmación se obtuvo a través del eco-Doppler venoso¹.

En la evaluación inicial de sospecha de TVP, la determinación de **dímero-D** resulta útil, ya que un valor negativo (VN 0–500 ng/mL) permite descartar el proceso trombotico. Sin embargo, cuando la probabilidad clínica es elevada, será necesario realizar una prueba de imagen para confirmar o excluir el diagnóstico¹.

Las complicaciones, que suceden con menor frecuencia que en la TVP de MMII, incluyen embolismo pulmonar (6%), recurrencia (mayor riesgo en mujeres, pacientes con cáncer, obesos o con trombofilia) o síndrome posttrombótico^{2,5}.

En 2008, Constans y su equipo propusieron una escala clínica predictiva para la trombosis venosa profunda en las extremidades superiores, basada en la combinación de signos clínicos y factores de riesgo. Aunque su exactitud no permite utilizarla como única herramienta diagnóstica, resulta útil para identificar pacientes con mayor probabilidad de enfermedad, en quienes estaría justificado realizar estudios de imagen⁵.

ESCALA DE CONSTANS	
Variable	Puntos
Portador de material endovenoso (catéter -subclavia, yugular-, marcapasos)	+1
Dolor local	+1
Edema local con fóvea	+1
Diagnóstico alternativo tanto o más probable	-1

Tabla 2. Escala de Constans.

Su valoración se estima de la siguiente forma:

- Bajo riesgo: ≤ 0
- Riesgo intermedio: 1
- Alto riesgo: ≥ 2

A partir de esta escala se ha desarrollado un algoritmo diagnóstico que diferencia entre **baja probabilidad** (puntuación ≤ 1) y **alta probabilidad** (puntuación ≥ 2), incorporando además la determinación de dímero-D y la ecografía como pruebas complementarias. Este modelo fue evaluado en el estudio multicéntrico ARMOUR, que mostró un bajo índice de error diagnóstico (0,4%)⁵.

En cuanto al tratamiento, las intervenciones buscan fundamentalmente controlar los síntomas, prevenir la extensión del trombo y disminuir el riesgo de complicaciones. Dado que no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para valorar la mejor estrategia terapéutica en la TVP de miembros superiores, la mayoría de las recomendaciones derivan de la evidencia obtenida en pacientes con trombosis venosa profunda en extremidades inferiores⁵.

El American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda, en las TVP más proximales (vena axilar a venas más proximales) tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, heparina no fraccionada IV o SC, anticoagulantes orales o trombólisis. En cuanto a la terapia compresiva, las mismas guías se pronuncian contra el uso de terapia compresiva local⁵.

Trombosis asociada a catéter. El inicio del tratamiento anticoagulante está indicado en todos los casos, independientemente de si el catéter se retira o permanece colocado. Sin embargo, no existen recomendaciones claras acerca del intervalo de tiempo que debería transcurrir entre el inicio de la anticoagulación y la retirada del dispositivo.

- Cuando el catéter trombosado es funcional, está correctamente posicionado y resulta imprescindible, no se aconseja su retirada; en este caso, el tratamiento anticoagulante debe mantenerse mientras continúe colocado.

- Si el catéter trombosado deja de ser funcional o ya no es necesario, debe retirarse, aunque no de manera inmediata. Se recomienda mantener la anticoagulación durante un período de tres a seis meses⁵.

En conclusión, la trombosis venosa profunda del miembro superior constituye una patología infrecuente que debe tenerse en cuenta en pacientes que presentan edema en la extremidad. La identificación temprana depende en gran medida del conocimiento de los factores de riesgo, siendo la **eco-Doppler venosa** la técnica de elección para su diagnóstico.

7. ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Confidencialidad de los datos

El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

El autor ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

PUNTOS DESTACADOS

El diagnóstico de TVP de miembros superiores es, en ocasiones, difícil, porque los signos y síntomas no siempre son evidentes. Por ello es importante ser conocedores de la etiología, los principales factores de riesgo, la sintomatología y los métodos diagnósticos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espejo García B, Gallego Gómez A, Muñoz-Quintela A, García Muñoz AJ, Iglesia Chaves N, Vargas BA, Ruiz Guerrero A. Trombosis de la extremidad superior. | Seram [Internet]. 26 de mayo de 2022.
2. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre enfermedad tromboembólica en España. Madrid. 2006.
3. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M, RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. Eur J Intern Med. 2008; 19:443
4. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. Thromb Res. 2010;125: e335---8. Publicación electrónica 20 Abr 2010.
5. Marco Aguilar P, González González E, Abades Vázquez JL, Villar García I, Soriano Barrón R, Cuadra Eguiluz S. Atención de pacientes con trombosis venosa profunda de extremidades superiores en el servicio de urgencias [Internet]. La Rioja: Rioja Salud; 2021. [revisado Mayo 2021; consultado 12 agosto 2025]. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/files/content/servicios/urgencias/profesionales/atencion-pacientes-TVP-extremidades-superiores.pdf>
6. Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins: Epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequelae. Eur J Vasc Surg. 1988; 2:161---5.

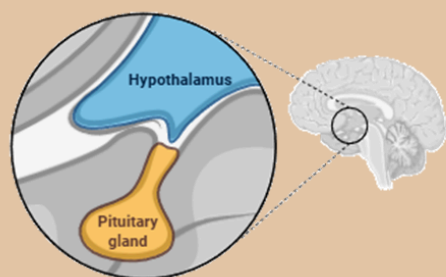
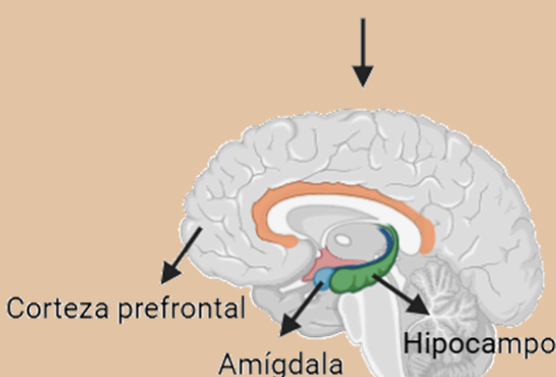
EL EJE CEREBRO-CORAZÓN: CÓMO EL ESTRÉS Y LA SALUD MENTAL INFLUYEN EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES



UNA CONEXIÓN CLAVE PARA ENTENDER EL IMPACTO DEL ESTRÉS CRÓNICO EN EL CORAZÓN

Los estados emocionales negativos parecen tener una fuerte relación con la aparición de eventos cardiovasculares. Cuando los estresores son crónicos, especialmente los de tipo psicosocial, el sistema alostático puede sobrecargarse, provocando una hiperactivación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo, lo que lleva a una desregulación de la presión arterial y de los niveles de cortisol. Además, se desencadena una respuesta inmunoinflamatoria caracterizada por la liberación de citoquinas inflamatorias. En definitiva, la exposición prolongada al estrés provoca un desequilibrio en los principales sistemas fisiológicos, favorece la inflamación, el daño oxidativo y cambios negativos en la función cardíaca, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

- Estrés crónico y emociones negativas
- Episodios agudos de estrés mental



- Reactividad autonómica (SNS, SNP)
- Disfunción vascular
- Vasoconstricción
- Respuesta inflamatoria

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La isquemia miocárdica inducida por estrés mental y las respuestas vasoconstrictoras periféricas frente al estrés están relacionadas con la activación de áreas cerebrales implicadas en la gestión del estrés, las emociones y la regulación autonómica del sistema cardiovascular. Un componente clave de la respuesta al estrés agudo es la hiperactividad simpática acompañada de la retirada del tono parasimpático, lo que genera aumentos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante las pruebas de estrés.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN, ¿QUÉ PUEDES HACER?

- Ácidos grasos omega-3: su consumo (pescados azules o frutos secos) se asocia con una disminución de la inflamación sistémica, mejora en la función endotelial y reducción de eventos cardiovasculares.
- Técnicas de manejo de estrés: meditación, *mindfulness*, o yoga, reducen la respuesta fisiológica al estrés, mejoran la variabilidad de la frecuencia cardíaca y disminuyen los niveles de presión arterial.
- Actividad física regular.
- Promover la investigación: desarrollar terapias personalizadas mejorando el pronóstico de pacientes.

MECANISMOS INFLAMATORIOS/INMUNES Y OXIDATIVOS

FACTOR 1 DERIVADO DE CÉLULAS ESTROMALES (SDF1) O CXCL12

Reclutamiento de células progenitoras en respuesta a la isquemia, también son estimulados por el estrés mental agudo.

IL-6

Los individuos con mayor activación de la corteza prefrontal rostromedial en respuesta a un desafío de estrés psicológico tuvieron mayores aumentos en los niveles de IL-6.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las vías oxidativas están igualmente interconectadas con los sistemas inmunitario y simpático, lo que presenta mecanismos adicionales por los cuales el estrés mental puede influir en el riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a que el estrés psicológico puede aumentar las especies reactivas de oxígeno y causar peroxidación lipídica y daño al ADN.

OMEGA-3

Disminución en los niveles séricos de ácidos grasos poliinsaturados, que poseen propiedades antiinflamatorias, en la depresión y la enfermedad cardiovascular.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN

BIOMARCADOR ELECTROCARDIOGRÁFICO

La variabilidad de la frecuencia cardíaca describe la variación en la frecuencia cardíaca que se produce en respuesta a varias respuestas fisiológicas, que van desde la respiración hasta la variación circadiana.

MEDIDAS CUANTIFICABLES E IMPARCIALES

El período de preeyección, la respuesta galvánica de la piel y la amplitud de la onda T, se puedan medir con electrocardiografía ambulatoria, rastrear el progreso del tratamiento y predecir también el riesgo futuro de ECV.

PALABRAS CLAVE: Corazón, cerebro, estrés

BIBLIOGRAFIA

- Vaccarino V, Shah AJ, Mehta PK, Pearce B, Raggi P, Bremner JD, et al. Brain-heart connections in stress and cardiovascular disease: Implications for the cardiac patient. *Atherosclerosis*. 2021 Jul 1;328:74–82.
- Chauvet-Gelinier JC, Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jan 1;60(1):6–12.
- American Heart Association. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(10):e763–e783



Virus de la gripe: una mirada al cultivo celular

Influenzavirus: a look at cell culture

Laura Rita Iotti¹, Yully Martínez Oliveros², Marta Domínguez-Gil González³

¹Médico Interno Residente. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Médico Interno Residente. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

³Facultativo Especialista. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Recibido: 1/7/2025

Aceptado: 19/08/2025

Correspondencia: lrriotti@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.113-115>

INFLUENZAVIRUS: UNA MIRADA AL CULTIVO DEL VIRUS DE LA GRIPE

Conocemos la gripe por sus epidemias estacionales anuales y pandemias ocasionales. La mayor morbilidad de esta infección se observa en población infantil, pero la mayor mortalidad está reservada a pacientes mayores de 65 años y con comorbilidades asociadas. Existen tres tipos conocidos de virus de la gripe: Influenzavirus A, B, C; todos pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, y poseen un genoma ARN de cadena sencilla, de polaridad negativa. En la envoltura lipídica se encuentran dos glucoproteínas de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA); que permiten subtipar al virus de la gripe A. La última pandemia registrada en el año 2009 fue por la variante AH1N1pdm (pdm: pandémico). La sintomatología clínica se inicia bruscamente con fiebre, malestar general, cefalea y un cuadro respiratorio que varía desde leve hasta neumonía.

El diagnóstico puede ser directo (detección de antígeno viral, diagnóstico molecular o cultivo viral) o indirecto (serología). En esta revisión nos centramos en el cultivo viral. El virus de la gripe puede aislarse en líneas celulares; MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) o hCK (línea celular derivada de la anterior, son células MDCK humanizadas). Tras infectar las células, se procede a observar el efecto citopático del virus en ellas mediante inmunofluorescencia. El cultivo viral es el “gold standard”; permite demostrar la presencia del virus, su viabilidad y capacidad infectiva, pudiéndose realizar estudios de sensibilidad a los antivirales. Es un procedimiento meticuloso, que tiene como limitación una sensibilidad de alrededor del 50%; uno de los factores que reviste importancia es la calidad de la muestra (se recomienda hisopado o aspirado nasofaríngeo obtenidos en las primeras 48-72 horas del inicio de los síntomas, cuando la carga viral es máxima).

Toda la población es susceptible de padecer gripe; conociéndose la existencia de inmunidad por contactos previos con virus idénticos o antigénicamente próximos o mediante la inmunización (vacunación anual).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene un programa de vigilancia global de la gripe, sin embargo, la naturaleza cambiante del virus desafía cualquier predicción y la aparición de una pandemia resulta impredecible.

PALABRAS CLAVE: virus, gripe, cultivo, inmunofluorescencia

KEYWORDS: virus, flu, cultivation, immunofluorescence

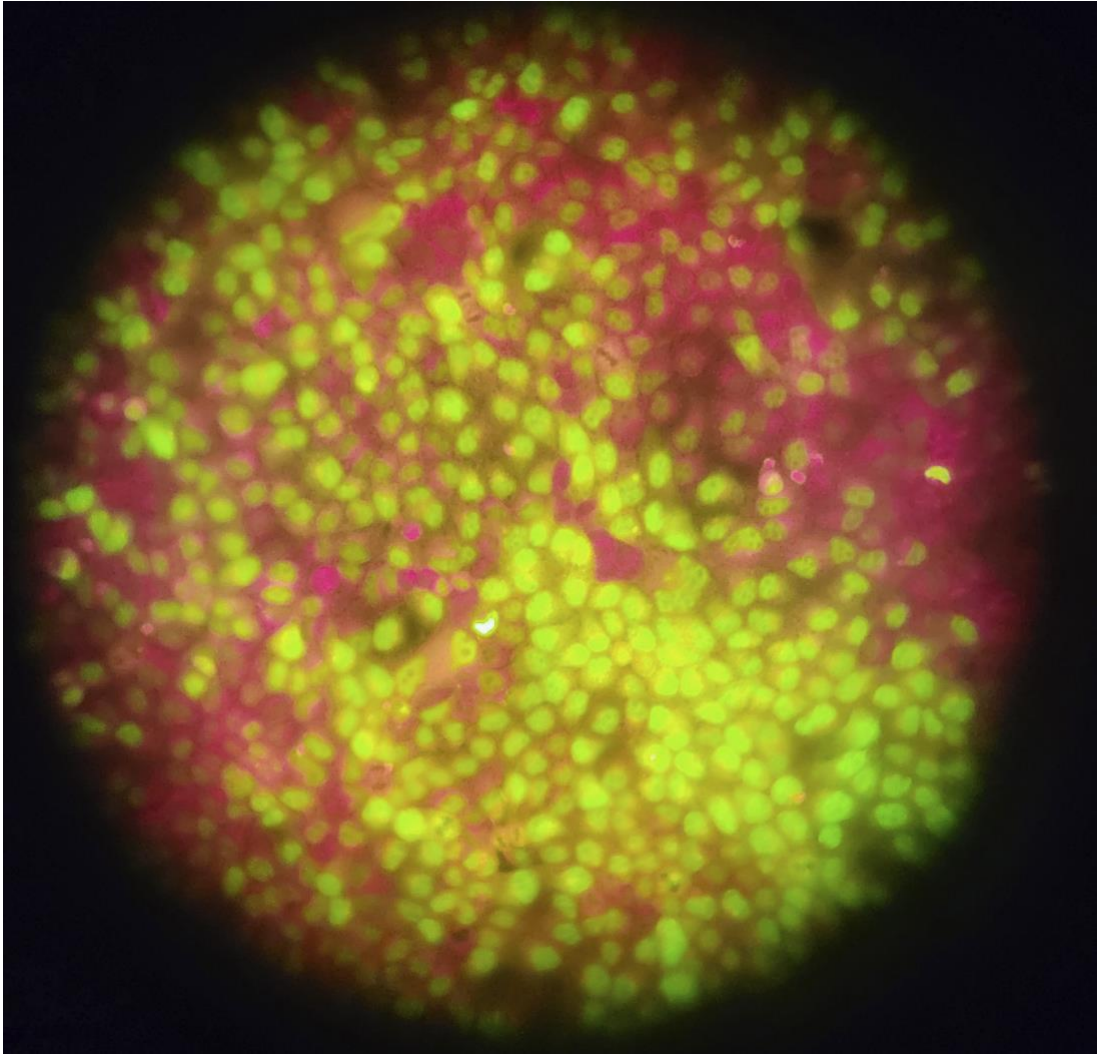


Imagen 1. Inmunofluorescencia directa. Cultivo viral (virus de la gripe). Imagen que se observa con microscopio de fluorescencia a un aumento de 40x. Las células verdes (fluorescentes) se encuentran infectadas por un virus viable, con capacidad infectiva.

La técnica de inmunofluorescencia puede ser:

- **Directa:** antígeno (célula infectada con virus de la gripe) + anticuerpo (marcado con una sustancia fluorescente [fluorocromo]) = reacción antígeno-anticuerpo (cuya lectura se realiza con microscopio de fluorescencia). Para la Imagen 1. se realizó la técnica directa utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC), específicos del virus de la influenza.
- **Indirecta:** antígeno (célula infectada con virus de la gripe) + anticuerpo no marcado + anti-anticuerpo (marcado con una sustancia fluorescente [fluorocromo]) = reacción antígeno-anticuerpo (cuya lectura se realiza con microscopio de fluorescencia).

AGRADECIMIENTOS

Al Centro Nacional de Gripe (CNG) por permitirme la rotación y aprendizaje en este centro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artero A, Treviño A, Eiros J.M, de Mendoza C, Oteo J.A, Barreiro Pablo P, del Pozo J.L, Soriano V. Nocardiosis y Actinomicosis. En: Manual de Enfermedades Infecciosas y Terapia Antimicrobiana, Primera Edición. Unir Editorial, 2022, p. 302-09.
2. Ortiz De Lejarazu, Raúl. Los Virus de la Gripe. Pandemias, Epidemias y Vacunas. Amazing Books. 2019.
3. Eiros J.M, Casas I, Ortiz R, Pérez P, Pozo F, Ruiz G, Tenorio A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por virus respiratorios. Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC. 2008. Citado 1/07/2025.
<https://seimc.org/wp/content/uploads/2025/06/seimcprocedimientomicrobiologia29.pdf>



Fenómeno de hemofagocitosis en la linfohistiocitosis hemofagocítica

Hemophagocytosis phenomenon in hemophagocytic lymphohistiocytosis

Henar de las Heras Sacedo¹, Fernando Martín Caballero², Oliver Norberto Gutiérrez Pérez³

¹ Médico MIR Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

² Médico MIR Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

³ Facultativo especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Recibido: 10/06/2025

Aceptado: 17/08/2025

Correspondencia: hdelasheras@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.116-117>

HEMOFAGOCITOSIS EN MÉDULA ÓSEA

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome hiperinflamatorio grave y potencialmente letal, caracterizado por una activación inmunológica descontrolada de macrófagos y linfocitos T citotóxicos, que provoca una producción masiva de citocinas inflamatorias (1). Esta “tormenta de citocinas” conduce a disfunción y daño multiorgánico, afectando a órganos como el hígado, el bazo, la médula ósea y el sistema nervioso central.

Existen dos formas principales de HLH: la primaria, de origen genético, relacionado con defectos en las células natural killer (NK) y linfocitos T CD8+, y la secundaria, que se desencadena por infecciones (particularmente virus de Epstein-Barr), neoplasias (generalmente hematológicas) o enfermedades autoinmunes (2). La HLH secundaria puede presentarse hasta en un 1-2% de pacientes hospitalizados con infecciones graves o neoplasias hematológicas.

Clínicamente, la HLH se manifiesta con fiebre prolongada, citopenias, disfunción hepática y, en casos graves, afectación neurológica. El diagnóstico se basa en cumplir al menos 5 de los siguientes 8 criterios: fiebre, bicitopenia, esplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, detección de hemofagocitosis en médula ósea o tejidos linfoides, elevación del receptor soluble de interleucina-2 (CD25) y disminución o ausencia de actividad citotóxica de células NK (3).

La hemofagocitosis en médula ósea se caracteriza citológicamente por la presencia de macrófagos activados con citoplasma abundante que fagocitan eritrocitos, leucocitos o precursores hematopoyéticos, como se observa en la imagen 1. Este fenómeno refleja la hiperestimulación inflamatoria, fallo de la regulación inmunitaria e hiperactivación de macrófagos, que conduce a la fagocitosis patológica de células sanguíneas, contribuyendo a las citopenias características de esta enfermedad.

El tratamiento de la HLH primaria incluye protocolos con etopósido y dexametasona, seguido de trasplante hematopoyético en casos seleccionados. En la HLH secundaria, es crucial tratar la causa desencadenante y controlar la inflamación con terapias inmunosupresoras y agentes biológicos emergentes (4).

El reconocimiento precoz y la correcta intervención son esenciales, ya que la mortalidad puede superar el 50% sin tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: linfohistiocitosis, hemofagocítica, macrófagos.

KEYWORDS: lymphohistiocytosis, hemophagocytic, macrophage

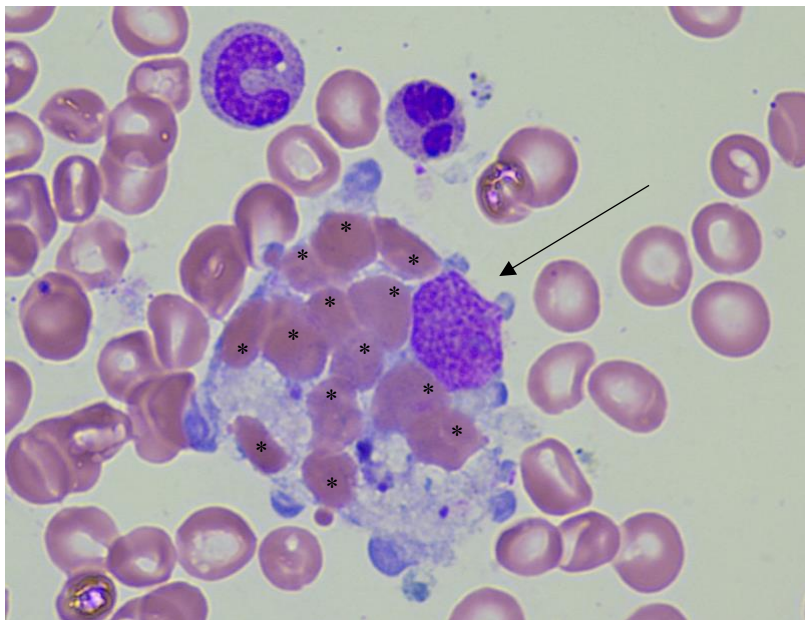


Imagen 1. Muestra de médula ósea teñida con tinción de Wright-Giemsa, con un objetivo de 100x. En el centro destaca un macrófago o histiocito activado (*señalado con una flecha negra*) que presenta múltiples eritrocitos (*señalados con asteriscos*) fagocitados en su citoplasma, evidenciando el fenómeno de hemofagocitosis. Los eritrocitos fagocitados aparecen como cuerpos redondeados dentro del citoplasma del macrófago. Alrededor del macrófago hay numerosos eritrocitos maduros, que son células redondas con un centro pálido característico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383(9927):1503-1516
2. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017;123(17):3229-3240
3. Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2022;139(7):1098-1110
4. La Rosee P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477.



Academia
Alumnos Internos
Valladolid

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ana Martín Gerechter y Noemí Martín Carrasco

Graduadas en Medicina por la Universidad de Valladolid



Recibido: 7/7/2025 Aceptado: 27/7/2025 <https://doi.org/10.24107/clinica.2025.118.119>

CABEZA Y CUELLO

Inspección: coloración de piel y mucosas, simetría, facies típica.

Palpación adenopatías: retroauriculares, supraclaviculares y cervicales.

★ **SETAS CON LIMÓN:** Sensibilidad, Tamaño, Consistencia, Límites, Movilidad.
MIAMI: Maligno, Infecciones, Autoinmune, Miscelánea, Iatrogénico.

★ Reglas
Nemotécnicas

Palpación tiroidea: Detrás del paciente, con los dedos índice y medio de ambas manos justo por debajo del cartílago cricoides, y se le pidiéndole al paciente que trague.

Ingurgitación yugular: con la cabecera a 45°, se debe a un aumento de la presión venosa y es un signo de insuficiencia cardíaca derecha.

Auscultación de carótidas: Si hay soplo puede indicar: estenosis carotídea, estenosis de la válvula aórtica que se irradia a carótidas..

TORÁCICA

General: Simetría: p. ej., tórax en tonel (EPOC), *pectus excavatum*. Frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios y presencia de tiraje costal, supraclavicular... Presencia de cianosis, palidez, deformidades o lesiones cutáneas.

1. Auscultación cardíaca

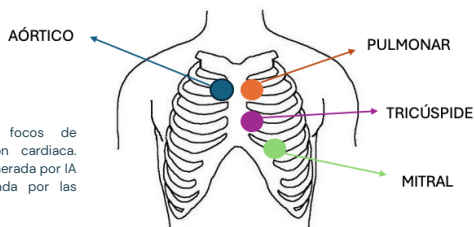


Figura 1: focos de auscultación cardíaca. Imagen generada por IA y modificada por las autoras

Válvula	Soplo	Pluso	Irradiación	Signos característicos
Insuficiencia mitral	Sistólico	Hipercinético	Axila Izq	Taquicardia, tos seca, arritmias, disnea, fatiga
Insuficiencia aórtica	Diastólico	Cellerer	Aorta	Signo de Hill y de Musset
Estenosis mitral	Diastólico	Parvus	Apex del corazón	Disnea de esfuerzo, palpitaciones, hemoptisis,
Estenosis aórtica	Sistólico	Parvus Et Tardus	Carótidas	★ Triada SAD: Síncope, Angina, Disnea durante el ejercicio

Tabla 1: resumen de semiología válvulas cardíacas

2. Auscultación pulmonar

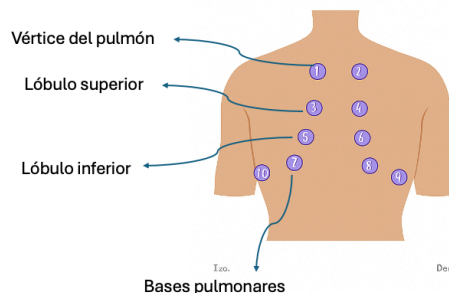


Figura 2: Focos auscultación pulmonar. Cara posterior del tórax. Imagen generada por IA y modificada por las autoras.

Ruidos normales: murmullo vesicular (MV).

Ruidos anormales:

- Estertores → Neumonía, fibrosis.
- Sibilancias → Asma, EPOC.
- Roncus → Espiratorios. Secreciones bronquiales.
- Silencio auscultatorio unilateral → Neumotórax o atelectasia.
- Roce pleural.

Palpación: Frémito, disminuye en derrame y aumenta en consolidación como en neumonías.

ABDOMINAL

Inspección: Paciente en decúbito supino, abdomen descubierto. Lesiones cutáneas: hernias, diástasis de rectos, ostomía, cicatrices, estrías, circulación colateral (cirrosis).

- Signo de Halstead o de Grey Turner (equimosis periumbilical). Pankreatitis aguda.
- Signo de Courvoisier-Terrier (presencia de vesícula palpable en un paciente con ictericia). Cáncer de páncreas.
- Nódulo de la Hermana M^o José sugestivo de cáncer de páncreas

Auscultación: Ruidos hidroaéreos, si hay soplos.

Palpación: Comprobar masas o megalias. Reflejos cutáneos (T6-T12)

Percusión:

- Timpánico: gas.
- Mate: órgano sólido, líquido (ascitis).

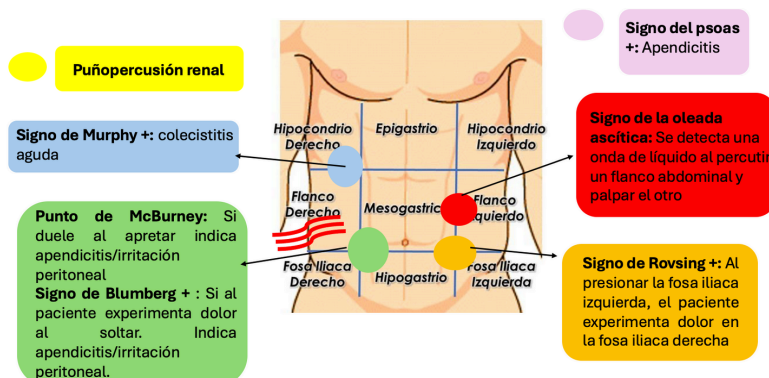


Figura 3. Exploración abdominal con los signos más característicos y su localización. Modificado de: Jmarchn. Derivated work from File:Abdominal Quadrant Regions (licencia Creative Commons) https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Abdominal_Quadrant_Regions_es_cleaned.svg#file Imagen elaborada y modificada por las autoras

Siguiendo el siguiente orden: comprobar que el paciente está consciente, orientado, colaborador, funciones superiores, escala de coma de Glasgow, pares craneales, fuerza y tono muscular, sensibilidad (tacto, vibración), marcha, funciones cerebelosas.

Pares craneales:

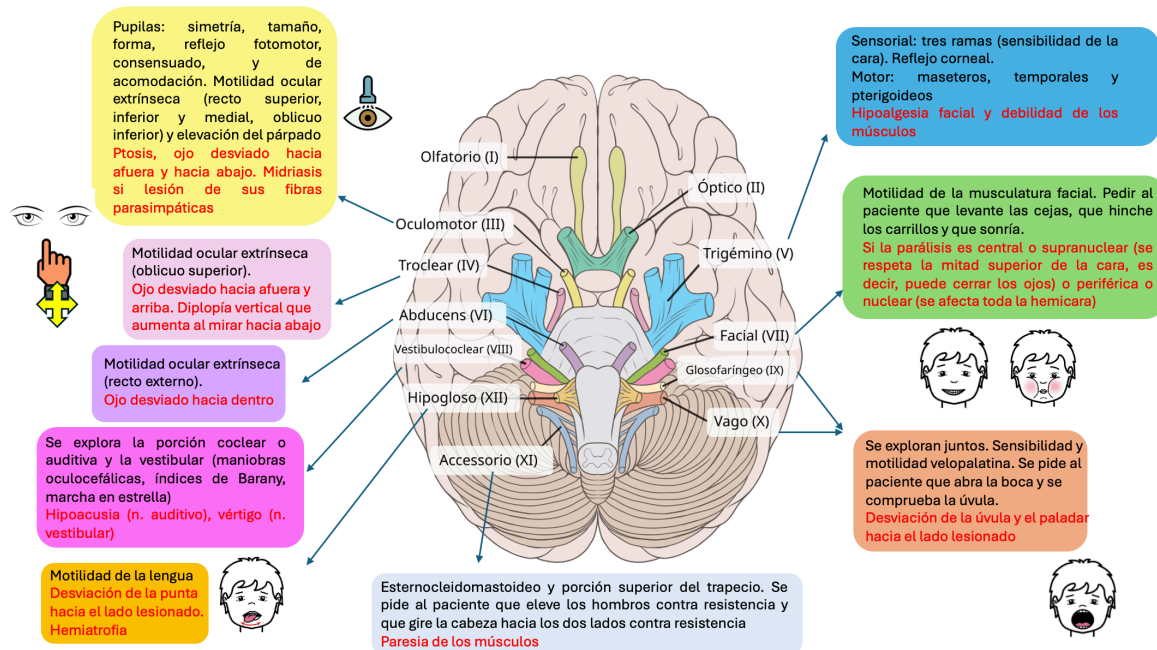


Figura 4: Esquema sobre la exploración de los pares craneales, con su localización anatómica. Fuente: modificado de: Brain human normal inferior view with labels en.svg: Patrick J. Lynch, medical illustrator & work: Beao *derivative work: Angelito7 (Licencia Creative Commons) https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Brain_human_normal_inferior_view_with_labels_es.svg#mw-jump-to-license Imagen modificada y elaborada por las autoras.

Fuerza: 4 extremidades se valora su fuerza del 0 al 5. Escala MRC

Grado 5	Fuerza muscular normal frente a gravedad y contrarresistencia.
Grado 4	Fuerza muscular está reducida pero mantiene el movimiento articular contrarresistencia y frente a gravedad.
Grado 3	Mayor reducción de la fuerza muscular en la que el paciente es incapaz de ofrecer movimiento contrarresistencia pero sí frente a gravedad.
Grado 2	Se observa un movimiento activo pero incapaz de vencer frente a gravedad ni contrarresistencia.
Grado 1	Hay un leve esbozo de contracción muscular.
Grado 0	Ausencia de contracción.

Tabla2: Escala MRC (Medical Research Council), para valoración de la fuerza muscular.

Sensibilidad: tacto, presión y termoalgésica.

Reflejos: aquileo (S1) y rotuliano (L4).

Coordinación y marcha: dedo-nariz, rápida alternancia.

Marcha normal, talones/puntas, tándem, Romberg.

EEII

Valorar signos de trombosis venosa profunda (TVP), edemas, pulsos femorales, poplíteos y pedios, signos de insuficiencia venosa crónica (varices, telangiectasias).

Signos meníngeos: si son positivos indica meningitis

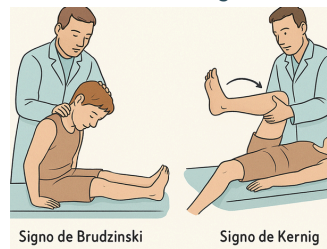


Figura 5: Ilustración sobre los reflejos meníngeos. Imagen generada por la IA

BIBLIOGRAFÍA

- Castro del Pozo S. Manual de Patología General. 9ª ed. Pérez Arellano JL, editor. Barcelona: Elsevier; 2024. 804 p. ISBN 978-8413822785.
- Garrido Robres JA, García Ballesteros JG, Martín Villuendas AB. Exploración neurológica y atención primaria. Bloque II: motilidad voluntaria, funciones corticales superiores y movimientos anómalos. Semergen [Internet]. 2011 [citado 2025 jun 30];37:418-25. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-exploracion-neurolologica-atencion-primaria-bloque-S1138359311002796>
- García Ballesteros JG, Garrido Robres JA, Martín Villuendas AB. Exploración neurológica y atención primaria. Bloque I: pares craneales, sensibilidad, signos meníngeos. Cerebelo y coordinación. Semergen [Internet]. 2011 [citado 2025 jun 30];37:293-302. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-exploracion-neurolologica-atencion-primaria-bloque-S1138359311000906>
- Prieto Valtueña JM. Exploración clínica práctica de Moguer-Balcells. Madrid: Elsevier; [sin año].
- DeGowin EL, Brown DD, DeGowin RL. DeGowin's diagnostic examination. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
- Bickley LS, Szilagyi PG. Bates. Guía de exploración física e historia clínica. 12.a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; [sin año].
- Lynch PJ, Beao. Brain human normal inferior view with labels en.svg [Internet]. Angelito7, editor. Wikimedia Commons; 2011 [citado 2025 Jul 15]. Disponible en: https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Brain_human_normal_inferior_view_with_labels_es.svg
- Jmarchn. Abdominal Quadrant Regions_es_cleaned.svs [Internet]. Derivado de: File:Abdominal Quadrant Regions. Wikimedia Commons; [citado 2025 Jul 15]. Disponible en: https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Abdominal_Quadrant_Regions_es_cleaned.svs#file



Estudios bioquímicos para el diagnóstico de porfirias

Biochemical studies for the diagnosis of porphyrias

Marta Capilla Díez¹, Patricia Ramos Mayordomo².

¹FEA Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

²FIR Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Recibido: 27/07/2025
Aceptado: 29/08/2025

Correspondencia: mcapilladiez@saludcastillayleon.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.120-122>

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas, adquiridas o hereditarias, causadas por déficits enzimáticos en la vía de síntesis del grupo hemo, que se forma a partir de los precursores Glicina y Succinil-CoA. Las formas adquiridas pueden ser secundarias a factores desencadenantes como sobrecarga férrica, enfermedades hepáticas, fármacos inductores del citocromo p450, tabaquismo o alcohol. Según el punto de la vía metabólica en el que se localice el déficit enzimático, se producirá la acumulación de distintos precursores del grupo hemo, tales como ácido delta-aminolevulínico (ALA), porfobilinógeno (PBG) y diversas porfirinas (uroporfirinas, coproporfirinas y protoporfirinas).

Las porfirias se clasifican en dos grandes grupos: según el tejido donde predomina el defecto metabólico, pueden ser hepáticas o eritropoyéticas; y según su forma de presentación clínica, se dividen en agudas, cutáneas o mixtas. El diagnóstico se basa en la evaluación de la sintomatología clínica y en la realización de estudios bioquímicos y genéticos, siendo los estudios bioquímicos fundamentales para confirmar y clasificar el tipo de porfiria.

Las porfirias agudas y mixtas se caracterizan por una excreción aumentada de PBG en orina. Esta alteración puede detectarse mediante el test de Hoesch, una prueba rápida que emplea el reactivo de Ehrlich (4-dimetilaminobenzaldehído disuelto en ácido acético al 100% y ácido perclórico al 70%). La presencia de PBG se evidencia por la aparición de una coloración rosada en la orina al contacto con el reactivo (**Imagen 1**). Dado que la exposición de la orina a la luz puede provocar un oscurecimiento progresivo de su color, es fundamental proteger las muestras durante su transporte al laboratorio. Sin embargo, en pacientes asintomáticos la excreción de PBG puede ser normal, lo que limita la utilidad diagnóstica fuera de los episodios agudos.

El test de Hoesch está indicado cuando se sospecha una crisis de porfiria aguda (porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria o porfiria variegata), en pacientes que presentan dolor abdominal, síntomas neurológicos o manifestaciones psiquiátricas sugestivas de la enfermedad. Su principal ventaja radica en la rapidez de los resultados, lo que permite iniciar precozmente el tratamiento con hemina en caso de positividad.

No obstante, esta técnica es negativa en las porfirias no agudas y en las formas exclusivamente cutáneas. Además, presenta limitaciones: no permite diferenciar entre los distintos tipos de porfiria, por lo que se recomienda confirmar con pruebas cuantitativas; en pacientes con excreción crónica de PBG permanece positivo y pierde valor diagnóstico; y un resultado negativo no excluye una crisis en fase inicial ni descarta otras formas de porfiria.

Los estudios bioquímicos para la cuantificación de porfirinas deben realizarse en muestras de orina de 24 horas, heces y plasma (tubo EDTA). El método de referencia es la cromatografía líquida de alta resolución con detección por fluorescencia. La cuantificación de porfirinas en orina de 24 horas permite establecer el diagnóstico del tipo de porfiria, ya que la alteración de una enzima específica genera un patrón característico de excreción, lo que facilita una clasificación precisa. Sin embargo, en algunos casos los niveles de porfirinas pueden no estar elevados en muestras aisladas de orina, ya que la producción y eliminación de estos compuestos puede variar a lo largo del día.

Los estudios bioquímicos pueden ser completados con la evaluación de la actividad enzimática, realizada en sangre total o fibroblastos, así como con estudios de fluorescencia plasmática; sin embargo, estos métodos no están disponibles de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios. Es importante considerar la posibilidad de falsos positivos en la elevación de porfirinas en casos de intoxicación por plomo (este metal inhibe ALA deshidratasa y ferroquelatasa), el síndrome de Rotor (alteración en la excreción de pigmentos biliares y porfirinas), enfermedades hepáticas, hematológicas y neurológicas. Otro error diagnóstico es la confusión del oscurecimiento de la orina con coloraciones rojizas producidas por hematuria macroscópica, ingesta de fármacos, suplementos nutricionales u otros interferentes.

El estudio genético molecular es esencial para identificar las porfirias hereditarias causadas por alteraciones genéticas en las enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo. Puede realizarse mediante secuenciación masiva, incluyendo paneles específicos de genes, exoma clínico, exoma completo o genoma completo. No obstante, para detectar deleciones y duplicaciones en algunos genes, es necesario emplear metodologías como array o MLPA.

PALABRAS CLAVE: porfirinas, porfobilinógeno, Hoesch, orina, bioquímica

KEYWORDS: porphyrins, porphobilinogen, Hoesch, urine, biochemistry



Imagen 1. Test de Hoesch para determinación cualitativa de porfobilinógeno en orina aislada. A la derecha tubo orina de micción aleatoria de un paciente con sospecha de porfiria. A la izquierda alícuota de orina con test de Hoesch positivo. Realización: sobre una alícuota de 1 ml de reactivo de Ehrlich se añaden 2 gotas de orina recién emitidas del paciente y tras agitar suavemente se desarrolla una coloración rosada. Un test positivo obliga a la realización de estudios bioquímicos más complejos que permitan confirmar el diagnóstico de porfiria y establecer el tipo.

Porfiria	Orina	Heces	Eritrocitos
Coproporfiria hereditaria	↑ PBG ↑ COPRO	COPRO >> PROTO ↑↑ Ratio COPRO isómero III/ isómero I	-----
Porfiria Variegata	↑ PBG, ALA ↑ porfirinas totales ↑ COPRO	↑↑ COPRO y PROTO	-----
Porfiria aguda intermitente	↑ PBG (10-20 veces) ↑ URO	Porfirinas normales, ratio normal	-----
Porfiria por déficit de ALA-deshidratasa (Porfiria de Doss)	PBG N/↑	-----	↑↑↑ PROTO eritropoyética Predominancia COPRO III ↑↑ ALA

Tabla 1. Análisis bioquímicos en porfirias agudas activas. ALA: ácido delta-aminolevulínico, COPRO: coproporfirina, PBG: porfobilinógeno, PROTO: protoporfirina, N: normal, URO: uroporfirina. Adaptado de la bibliografía.

Porfiria	Plasma	Orina	Heces	Eritrocitos
Porfiria cutánea tarda	↑ URO ↑ HEPTA	↑ URO ↑ HEPTA	↑HEPTA ↑ISOCOPRO ↑PENTA	-----
Porfiria eritropoyética congénita (Porfiria de Günther)	↑ Porphirinas totales	↑ URO ↑ COPRO	↑ COPRO	↑ URO ↑ COPRO
Protoporfiria ligada al X	↑ Porphirinas totales	PROTO indetectables	PROTO normales	Ratio PROTO libres/ PROTO quelada por Zn de 90/10 a 50/50
Protoporfiria eritropoyética	↑ Porphirinas totales	PROTO normales	PROTO N/↑	↑↑ PROTO libre
Porfiria hepatoeritropoyética	↑ URO ↑ HEPTA	↑ URO ↑ HEPTA	↑HEPTA ↑ISOCOPRO ↑PENTA	↑ PROTO quelada por Zn

Tabla 2. Análisis bioquímicos en porfirias cutáneas. COPRO: coproporfirina, HEPTA: heptacarboxiporfirina, ISOCOPRO: isocoproporfirina, PENTA: pentaporfirina, PROTO: protoporfirina, N: normal, URO: uroporfirina. Adaptado de la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- Uriarte Mayorga DF, Gómez González BA, Mancinelli MC, Candelo Vifara PA. Porphirias: una revisión. Dermatología CMQ 2021;19(4):361-367.
- Longarón Arribas E, Florido Harana I, Gan García R, Urcia Juberías Y, Martín Melendo A, Martín Pérez N. Las porfirias agudas y su diagnóstico en el laboratorio. Revista Sanitaria de Investigación 2021; 2(5).
- Castelbón Fernández FJ, Solares Fernandez I, Arranz Canales E, Enríquez de Salamanca Lorente R, Morales Conejo M. Protocol For Patients With Suspected Acute Porphyria. Rev Clin Esp. 2020 Dec;220(9):592-596.
- Santamaría González M., Arruebo Muñio M. Porphiria aguda intermitente. Educación continuada en el Laboratorio Clínico SEQC. Ed Cont Lab Clín 2016;27:66-76.
- Servicio Andaluz de Salud. Guía asistencial de porfirias. En: Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras de Andalucía. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2011.
- To Figueras J. Porphirias. Educación Continuada en el Laboratorio Clínico SEQC. Ed Cont Lab Clín 2007;11:1-8.



Leucemia promielocítica aguda variante hipogranular

Acute promyelocytic leukemia hypogranular variant

Alejandro Llopis Giménez¹, Sandra Bodas del Viejo², Monique Bourgeois³

¹Médico MIR. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

²Farmacéutica FIR. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

³Facultativa Especialista. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Recibido: 22/07/2025

Aceptado: 24/08/2025

Correspondencia: allopis@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.123-124>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA VARIANTE HIPOGRANULAR

La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la traslocación t(15;17)(q24.1;q21.2) que da lugar al gen de fusión PML::RARA. Representa entre el 5%–10% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica. El hallazgo de la traslocación se considera una característica citogenética favorable en la estratificación del riesgo de la LMA. Sin embargo, estos pacientes sufren tasas más altas de muerte temprana, principalmente por coagulopatías y complicaciones derivadas del tratamiento. (1)

Se han documentado eventos hemorrágicos graves en el 15% de los pacientes pediátricos. La muerte debido a hemorragias intracraneales o pulmonares es la principal causa de muerte temprana. (2)

El diagnóstico de la LPA se basa en la identificación de t(15;17) y PML-RARA, descrito en el 95% de los casos. Es fundamental apoyarse en la citomorfología para identificar posibles casos de la forma más temprana posible y reducir el riesgo de morbilidad o mortalidad inmediata debido a episodios hemorrágicos.

En la imagen adjunta se observa la morfología atípica de esta enfermedad. Una médula ósea masivamente infiltrada por blastos hipogranulares y agranulares con núcleo de contorno irregular monocitoide, algunas de ellas con núcleo en hachazo. Promielocitos y algún granulocito semimaduro con granulación gruesa, en muy pocos de ellos se observan *astillas de Auer*, que es la *principal característica* a identificar en una LPA.

El tratamiento principal es la terapia combinada de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO). A pesar de los buenos resultados de respuesta con ATRA y ATO, la mortalidad temprana debido a eventos hemorrágicos ha permanecido sin cambios significativos. No obstante, los pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de alto riesgo experimentan una supervivencia global (SG) superior al 85%, con un riesgo de recaída menor al 5% a los cinco años. (3)

PALABRAS CLAVE: leucemia promielocítica, pml::RARA

KEYWORDS: leukemia, promyelocytic, pml::RARA

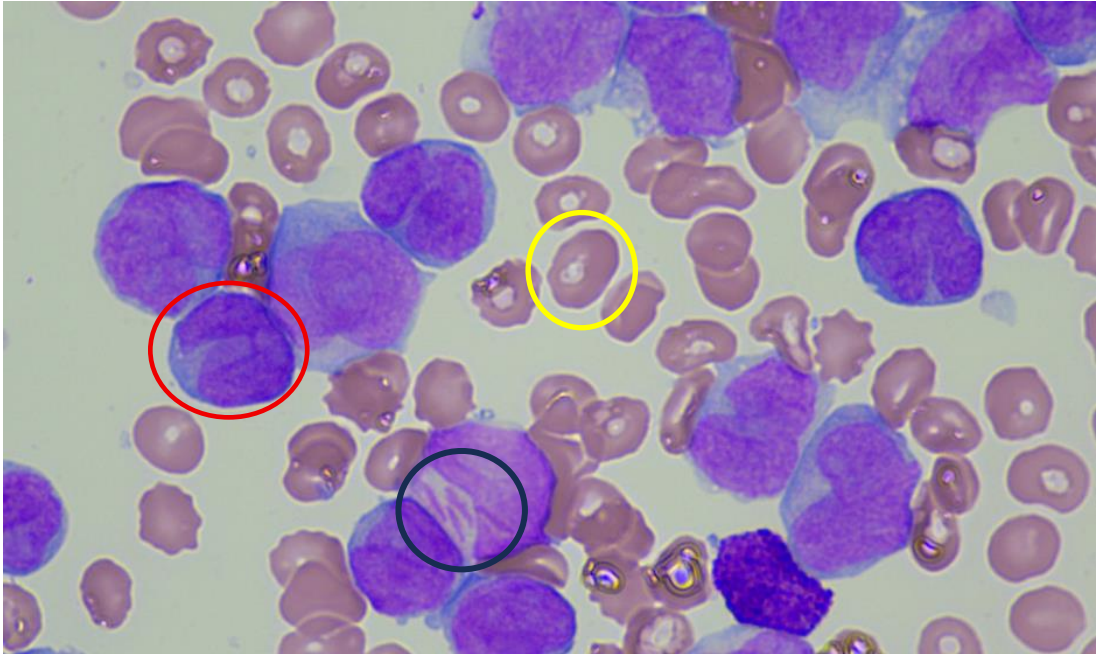


Imagen 1. Aspirado de médula ósea con tinción Wright-Giemsa, objetivo de x100 de inmersión en aceite: las células son de tamaño mediano a grande, con núcleos de contorno irregular o plegados (núcleos en hachazo), en ocasiones, con aspecto monocitoide. Se identifican núcleos con nucléolos evidentes y relación núcleo/citoplasma alta. El citoplasma es escaso, sin granulación visible o muy escasa, lo cual es característico de la forma hipogranular de la LPA. Encontramos un blasto con presencia de astillas de Auer en el citoplasma.

Círculo negro: astillas de Auer.

Círculo rojo: núcleo en hachazo.

Círculo amarillo: eritrocito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>
2. Taga, T.; Tomizawa, D.; Takahashi, H.; Adachi, S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr. Int.* 2016, 58, 71–80. [CrossRef] [PubMed].
3. Zhao J, Liang JW, Xue HL, Shen SH, Chen J, Tang YJ, Yu LS, Liang HH, Gu LJ, Tang JY, Li BS. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2019 Jun;33(6):1387-1399. doi: 10.1038/s41375-018-0338-z. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575821.



Estudio del seminograma: generalidades y caso práctico

Semen analysis study: general information and case study

Víctor Mínguez Velasco^{1,2}, Carmen M.ª Reillo Sánchez³

¹Alumno Interno de Fisiología del Grado en Medicina. Academia de Alumnos Internos. Facultad de Medicina de Valladolid, España.

²Técnico de Laboratorio Clínico y Biomédico. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

³Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial universitario de Salamanca, España.

Recibido: 31/07/2025
Aceptado: 31/08/2025

Correspondencia: victor.minguez@estudiantes.uva.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.125-126>

ESPERMIOGRAMA

El espermiograma, también denominado análisis seminal, constituye una prueba diagnóstica fundamental para la evaluación de la fertilidad masculina. Este examen se basa en el análisis de una muestra de semen con el fin de determinar parámetros macroscópicos —como la viscosidad, el volumen eyaculado y el pH—, así como parámetros microscópicos, entre los que se incluyen la concentración espermática, el recuento total, la motilidad, la vitalidad, la morfología, la aglutinación y la presencia de otras células (1). Esta prueba es esencial para la detección de alteraciones que puedan comprometer la capacidad fecundante del varón.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el espermiograma debe realizarse siguiendo una metodología estandarizada que garantice la fiabilidad de los resultados. En su sexta edición, la OMS establece valores de referencia que permiten clasificar el semen como normozoospermico o alterado, según el parámetro afectado: 1) **concentración espermática**: oligozoospermia (<16 millones/mL), azoospermia (ausencia total, de origen obstructivo o secretor) o polizoospermia (>250 millones/mL); 2) **movilidad espermática**, categorizada en rápida progresiva, lenta progresiva, no progresiva e inmóvil. Destacan la astenozoospermia (<30% con movilidad progresiva) y la necrozoospermia (predominio de espermatozoides inmóviles o muertos); 3) **morfología espermática**: teratozoospermia (>96% de formas anormales); y 4) **alteraciones combinadas**, como la oligoastenoteratozoospermia, caracterizada por baja concentración, motilidad reducida y morfología anómala (1,2).

Las principales indicaciones clínicas para la realización de un espermiograma incluyen la evaluación de parejas con infertilidad, el control post-vasectomía para verificar su eficacia, la investigación de patologías del aparato reproductor masculino y el seguimiento de pacientes sometidos a tratamientos con potencial gonadotóxico, como la quimioterapia o la radioterapia (3). Asimismo, en los casos en los que se sospecha daño espermático a nivel genético, se recomienda complementar este estudio con pruebas de fragmentación del ADN espermático (4). La fase preanalítica de la recogida de la muestra resulta crítica para la validez del análisis. La obtención debe realizarse mediante masturbación, tras un periodo de abstinencia sexual de 2 a 7 días, y el procesamiento en laboratorio debe efectuarse dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección, a fin de asegurar la estabilidad de los parámetros evaluados (1).

En conclusión, el espermiograma constituye una herramienta diagnóstica indispensable en la evaluación de la infertilidad masculina, ya que aporta información clínica esencial para la identificación de alteraciones seminales y la orientación del abordaje terapéutico más adecuado.

PALABRAS CLAVE: infertilidad masculina, andrología, seminograma.

KEYWORDS: male infertility, andrology, semen analysis

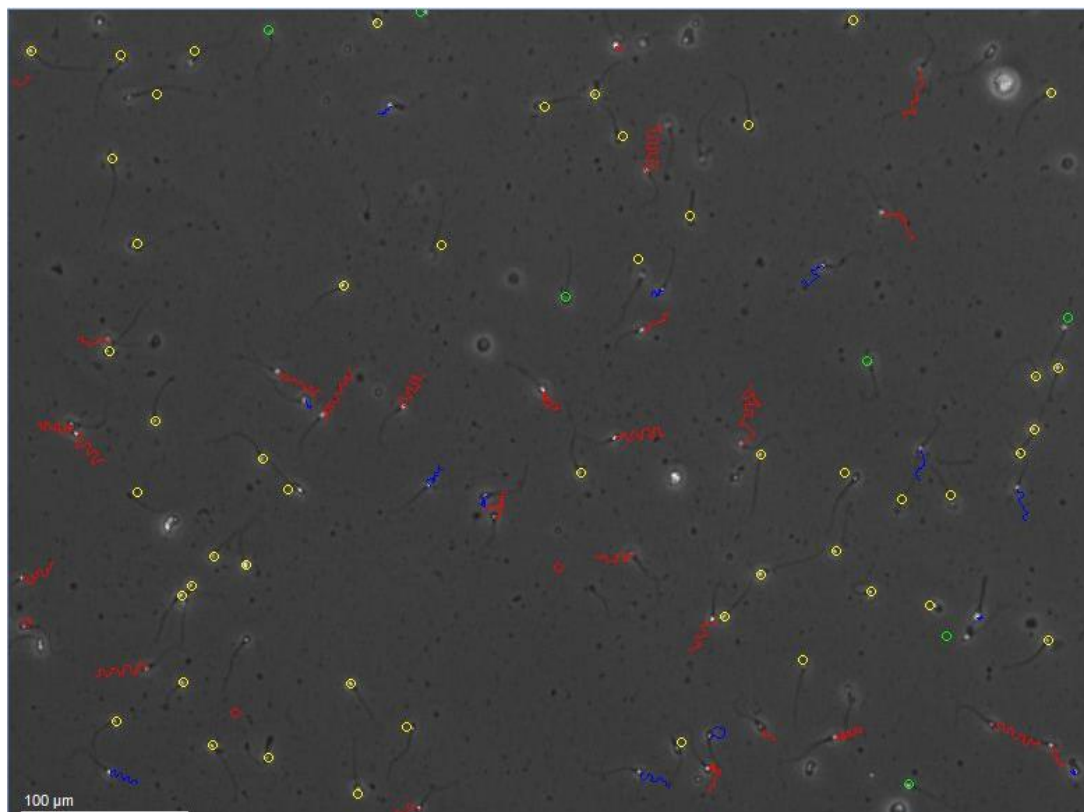


Imagen 1. Extensión del líquido seminal visualizado a 40x con contraste de fases Ph2. Varón de 34 años con *normozoospermia*. Leyenda: rojo: rápidamente progresivos (11%), verde: medio progresivo (38%), azul: no progresivo (15%) y amarillo: inmóvil (36%). Software SCA® *Sperm Class Analyzer*.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231–45.
3. García-Dávila PM, De la Cruz MA. Evaluación del semen humano. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(4):527–34.
4. Esteves SC, Zini A, Aziz N, Alvarez JG, Sabanegh E. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. Transl Androl Urol. 2021;10(3):1391–405.



Diagnóstico diferencial de hematuria: ¿hematuria glomerular o no glomerular?

Differential diagnosis of haematuria: glomerular or non-glomerular haematuria?

Patricia Ramos Mayordomo¹, Marta Capilla Díez².

¹FIR Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

²FEA Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Recibido: 23/07/2025

Aceptado: 25/08/2025

Correspondencia: pramosm@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.127-129>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HEMATURIA: ¿HEMATURIA GLOMERULAR O NO GLOMERULAR?

La hematuria se define como la presencia en el sedimento urinario de >12 hematíes/ μL ($>2\text{-}3$ hematíes/campo 40 \times) en hombres o >30 hematíes/ μL (>5 hematíes/campo 40 \times) en mujeres o niños y este hallazgo se considera patológico. Se distinguen dos tipos: *hematuria macroscópica*, orina de color rojizo visible a simple vista; y *hematuria microscópica*, orina de aspecto normal con identificación de hematíes en el urianálisis. La falsa hematuria se produce cuando la orina adquiere un color rojizo en ausencia de hematíes, y suele deberse a sustancias colorantes exógenas o endógenas. La existencia de hematíes en orina puede tener un origen glomerular o no glomerular (extraglomerular), es decir, en el riñón (intrarrenal) o en la vía urinaria (extrarrenal).

Para caracterizar la hematuria debemos valorar la existencia de alteraciones macroscópicas y realizar tanto un estudio químico de la orina (mediante tira reactiva) como un análisis microscópico del sedimento urinario, siendo el *gold standard* para su detección y confirmación. Valorar la morfología del hematíe es esencial para conocer el origen de la hematuria. Existen tres tipos de hematíes: 1) *isomórficos* (sin alteraciones morfológicas), 2) *dismórficos* (hematíes deformados o deteriorados, procedentes de la sangre que ha atravesado el glomérulo; siendo su porcentaje indicativo del origen de la hematuria: $\geq 80\%$, hematuria glomerular; $\leq 20\%$, hematuria no glomerular; y $>20\%$ y $<80\%$, origen indeterminado) y 3) *acantocitos o células G1* (hematíes dismórficos con forma de anillo y uno o más divertículos en su membrana, siendo su presencia en $\geq 5\%$ de los hematíes del sedimento urinario patognomónica de origen glomerular).

El laboratorio clínico tiene un papel clave en el diagnóstico diferencial de la hematuria con la realización del urianálisis y la interpretación fisiopatológica de los elementos formes de la orina. Esto permite un diagnóstico precoz de la patología subyacente y evita retrasar el diagnóstico con la realización de pruebas innecesarias.

<p>PALABRAS CLAVE: hematuria glomerular, hematuria no glomerular, hematíes dismórficos, acantocitos, microscopía de contraste de fases</p>	<p>KEYWORDS: glomerular haematuria, non-glomerular haematuria, dysmorphic red blood cells, acanthocytes, phase contrast microscopy</p>
---	---

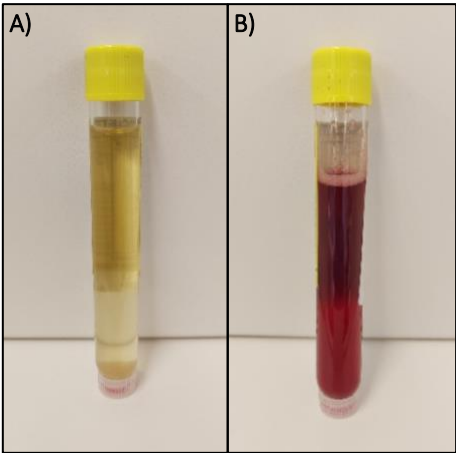


Imagen 1. A) Hematuria microscópica (orina de color amarillo pálido) y **B)** Hematuria macroscópica (orina de color rojizo).

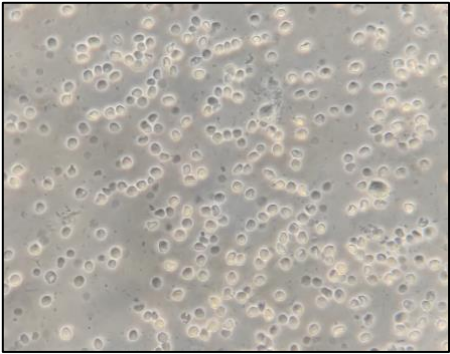


Imagen 2. Hematíes isomórficos en el sedimento urinario visualizados a 400×. Se trata de células sin núcleo de forma bicóncava y con un tamaño entre 4-7 μm . Su presencia orienta a una potencial lesión a nivel postglomerular. Imagen tomada en microscopio óptico Leica DM1000 LED con cámara digital Leica ICC50 W y objetivo 40× en contraste de fases Ph2.

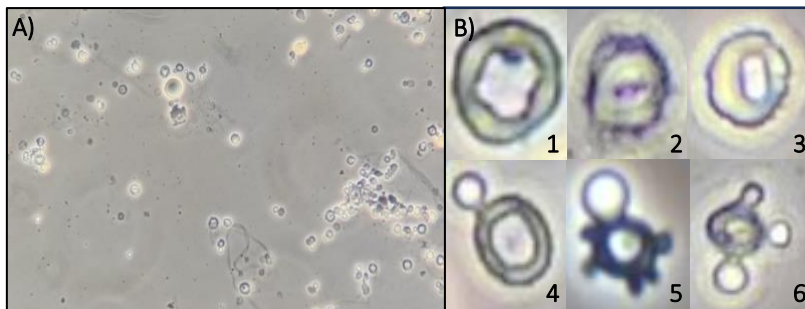


Imagen 3. Hematíes dismórficos en el sedimento urinario visualizados a 400×. Su presencia orienta hacia una potencial lesión de origen glomerular por alteración de la membrana basal glomerular. Para garantizar una visualización adecuada, resulta imprescindible emplear una muestra de orina recién emitida y se recomienda la utilización de microscopía de contraste de fases. Imagen tomada en microscopio óptico Leica DM1000 LED con cámara digital Leica ICC50 W y objetivo 40× en contraste de fases Ph2. **A)** Sedimento urinario con presencia de hematíes dismórficos y **B)** Ampliación de hematíes dismórficos de imagen 3. A). 1. Anular, 2. Espicular, 3. Vacío, 4. Monodiverticular en forma de anillo (acantocito o célula G1), 5. y 6. Polidiverticulares en forma de anillo (acantocitos o células G1).

BIBLIOGRAFÍA

- Fogazzi GB, Garigali G, Abinti M, Lieti G, Verdesca S. An updated approach to the evaluation of the urinary sediment. *Pediatr Nephrol.* 2025 Apr;40(4):933-945.
- Zaera S, Villar-Mallo N, González Vilanova M, Díaz Lozano MC, Garrido-Sánchez JJ, Máiz Suárez L. About the correct definition of acanthocytes for their use as markers of glomerular haematuria. *Rev Lab Clin.* 2019 Jul 1;12(3):155–157.
- Jiménez García JA, Ruiz Martín G. El Laboratorio Clínico 2: Estudio de los elementos formes de la orina. Estandarización del sedimento urinario. Cuenca (España): LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos); 2010.
- Carrasco Hidalgo-Barquero M, de Cea Crespo JM. Hematuria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:53-68.
- Jayne D. Hematuria and proteinuria. In: Greenberg A, editor. *Primer on Kidney Diseases*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 33–42.

Virus de la Gripe:

Biología, evolución y vacunación

ARN

Monocatenario,
negativo,
segmentado en
8 fragmentos.

Canal de H⁺

Proteína M2,
entrada de H⁺ y
acidificación.
Importante para la
replicación.

Hemagglutinina

Unión al ácido siálico,
facilita la unión a
las células y
la entrada del
virus.

Neuraminidasa

Hidroliza el ácido siálico
y facilita la salida del
virus.

Tipos de virus de la gripe

Gripe A: Mutación rápida, potencial para causar pandemias. Principal reservorio: aves silvestres.

- 18 hemagglutininas, 11 neuraminidasas.
- Actualmente en humanos: H1N1 y H3N2.

Gripe B: No causa pandemias, mutaciones lentas.

- Actualmente circula el linaje Victoria.
- Linaje Yamagata: extinto desde el Covid.

H5N1: ¿Próxima pandemia?

- 66 casos en EE. UU. en 2024.
- 60 % de mortalidad.
- Transmisión por aves o vacas.
- Sin contagio persona-persona.



Pandemias de gripe

Gripe Española (1918)

- H1N1
- 50 millones de fallecidos
- 1/5 población contagiada

Gripe Asiática (1957)

- H2N2 (avian)
- <0,2 % mortalidad
- 1-4 mill. de muertes

Gripe de Hong Kong (1968)

- H3N2 (avian)
- <0,2 % mortalidad
- 1-4 mill. de muertes

Gripe A (2009)

- H1N1 (porcino)
- 0,02 % mortalidad
- 100.000-400.000 muertes

Vacuna de la gripe

- 1.^a vacuna de la gripe: 1943, bivalente.
- Ahora trivalente: H1 + H3 + B Victoria.



Cambios en el virus de la gripe

- Deriva genética: Pequeños cambios, por eso hay vacunación anual. Se debe a que la ARN polimerasa no corrige errores.
- Salto genético: Por reorganización del genoma fragmentado de distintos subtipos. Da lugar a grandes epidemias.

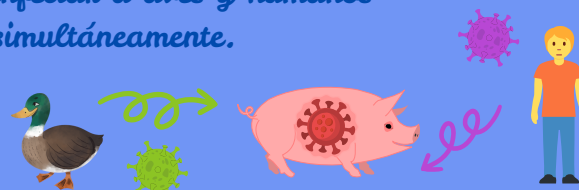
Hipótesis del pecado antigénico original

Impronta inmunitaria: El primer contacto con un virus de la gripe nos marca de por vida: siempre tendremos mayor inmunidad frente a ese tipo de gripe.



Coctelenas biológicas

Los cerdos pueden albergar virus de la gripe aviares y humanos, dando lugar a nuevos virus recombinantes capaces de infectar a aves y humanos simultáneamente.



Vigilancia epidemiológica

Los centros de la gripe vigilan los virus en circulación para diseñar la vacuna del año siguiente.

- 141 Centros en todo el Mundo.
- 3 Centros en España: Madrid, Valladolid y Barcelona.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LITIASIS DE LA VESÍCULA BILIAR Y CONDUCTOS BILIARES

Infografía



Noemí Martín Carrasco y Ana Martín Gerechter
Facultad de Medicina | Universidad de Valladolid | España

Ed UVA EDICIONES Universidad Valladolid

LITIASIS BILIAR O COLELITIASIS

Definición: Presencia de cálculos dentro de la vesícula biliar. Sin inflamación activa.

Clínica: suele ser asintomática, cuando hay síntomas suele ser debido a sus complicaciones, cólico biliar, colecistitis aguda, colangitis y pancreatitis aguda, **Murphy -**.

Diagnóstico: incidental al realizar una ecografía.

Tratamiento: en general los pacientes asintomáticos no se tratan.

CÓLICO BILIAR

Es el síntoma principal de la litiasis, cuando un cálculo obstruye alguno de los puntos del sistema biliar (conducto cístico o colédoco).

Clínica: dolor continuo y progresivo en hipocondrio derecho o epigastrio que puede irradiarse al flanco derecho o a la espalda, náuseas y vómitos.

Diagnóstico: clínica + ecografía.

Tratamiento: analgésicos (AINES) y antieméticos, cirugía programada.

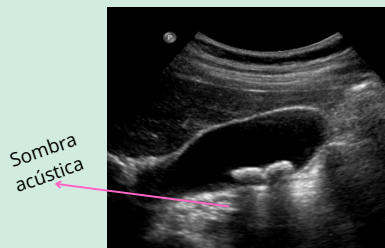


Figura 1. La ecografía muestra dos cálculos biliares dentro de la vesícula biliar. Los cálculos están ubicados en posición dependiente y presentan sombra acústica posterior, lo que permite diferenciarlos de los pólipos vesiculares. Fuente: Case courtesy of Andrew Dixon, [Radiopaedia.org, rID: 9558](https://radiopaedia.org/rID:9558)



Figura 2. Imagen de ecografía vista longitudinal. Se observan múltiples cálculos biliares dentro de la vesícula biliar con excelentes ejemplos de sombra acústica. Fuente: Case courtesy of Andrew Dixon, [Radiopaedia.org, rID: 27525](https://radiopaedia.org/rID:27525)

Hallazgos característicos: cálculos móviles con sombra acústica, pared vesicular normal, no hay líquido perivesicular, no hay dilatación del colédoco.

COLECISTITIS AGUDA

Definición: Es la inflamación de la pared vesicular. Puede ser litiásica (90%) o alitiásica, se produce por la obstrucción prolongada del conducto cístico.

Clínica: Dolor en hipocondrio derecho, se irradia hacia la escápula, náuseas vómitos y fiebre, **signo de Murphy +**. Si el dolor se intensifica de forma súbita y la defensa peritoneal aumenta junto con fiebre superior a 39 °C y leucocitosis, debe sospecharse una perforación vesicular.

Diagnóstico: sospecha clínica, leucocitosis, ictericia es infrecuente, **ecografía.** La técnica más específica es la gammagrafía con la prueba hepatobiliar con ácido iminodiacético (HIDA), siendo la primera prueba diagnóstica a realizar la ecografía.

Tratamiento:

- Diferido: reposo digestivo, tratamiento sintomático antibióticos de amplio espectro y colecistectomía programada
- Urgente: Colecistectomía laparoscópica dentro de las primeras 72 horas
- El tratamineto definitivo es la colecistectomía



Figura 3. En la ecografía se puede observar una vesícula biliar distendida, muestra pared edematosa, cálculos y barro biliar con colección pericolecística. Fuente: Case courtesy of Maulik S Patel, [Radiopaedia.org, rID: 20542](https://radiopaedia.org/rID:20542)

Figura 4. Se observa engrosamiento de la pared vesicular con una apariencia estratificada, alcanzando un grosor máximo de 5 mm. Se identifica un cálculo único localizado en el infundíbulo de la vesícula biliar, con un tamaño aproximado de 1.5 cm, que presenta sombra acústica posterior. Fuente: Case courtesy of Andrei Dumitrescu, [Radiopaedia.org, rID: 152087](https://radiopaedia.org/rID:152087)



Hallazgos característicos: Cálculos inmóviles, pared vesicular engrosada >3mm, existencia de líquido o colecciones perivesiculares y el signo de Murphy ecográfico positivo, no hay dilatación del colédoco.

COLEDOCOLITIASIS

Definición: Cálculos en el colédoco.

Clínica: pueden cursar asintomáticos o producir cólico biliar, **ictericia**, colangitis o pancreatitis, **puede haber Murphy +**.

Diagnóstico: elevación de la bilirrubina y de las enzimas de colestasis (FA y GGT), **ecografía abdominal, las pruebas más específicas son la colangio-RMN o la ecoendoscopia.**

Tratamiento: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la colangiografía percutánea transhepática (CPTH) es una alternativa si fracasa la CPRE.

Figura 5. La ecografía muestra dilatación de las vías biliares intrahepáticas y proximales, con un gran cálculo hiperecogénico que produce sombra acústica, localizado dentro del conducto biliar. Fuente: Case courtesy of Frank Gaillard, [Radiopaedia.org, rID: 8058](https://radiopaedia.org/rID:8058)



Figura 6. Conducto biliar común (CBC) dilatado que mide 1,1 cm, secundario a un cálculo ecogénico distal que produce sombra acústica posterior. El calibre normal del CBC es de 6 mm. Fuente: Case courtesy of The Radswiki, [Radiopaedia.org, rID: 11297](https://radiopaedia.org/rID:11297)

Hallazgos característicos: dilatación de la vía biliar y en ocasiones visualizar el cálculo impactado en el colédoco, se asocia a dilatación del colédoco, la pared vesical puede variar, puede haber fluido perivesicular.

BIBLIOGRAFÍA

- Dixon A. Gallstones [Internet]. Radiopaedia.org; [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/cases/gallstones-1>
- Dixon A. Cholelithiasis - acoustic shadowing. Radiopaedia.org. 2014 Feb 5 [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-27525>
- Patel MS. Acute cholecystitis. Radiopaedia.org. 2012 Nov 24 [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-20542>
- Dumitrescu A. Acute cholecystitis (CT and ultrasound). Radiopaedia.org. 2022 Sep 5 [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-152087>
- Gaillard F. Choledocholithiasis. Radiopaedia.org. 2010 Jan 5 [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-8058>
- The Radswiki. Choledocholithiasis. Radiopaedia.org. 2010 Oct 20 [citado 2025 Ago 25]. Disponible en: <https://doi.org/10.53347/rID-11297>
- Segura Grau A, Joleini S, Díaz Rodríguez N, Segura Cabral JM. Ecografía de la vesícula y la vía biliar. Med Fam SEMERGEN. 2016;42(1):25-30. doi:10.1016/j.semerg.2014.09.004
- Kohli A, Sood A, Sharma BC, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2a versus interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2016;65(2):301-308. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.017.
- Wattig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2014;349:g6241.



Prácticas en Cirugía General en Túnez: más allá de la medicina Internship in General Surgery in Tunisia: beyond medicine

Laura Gallego Blanco

Estudiante 6º curso. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España

Recibido: 11/07/2025

Aceptado: 21/07/2025

Correspondencia: laura.gallego.blanco@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/ajgm7s09>

RESUMEN En agosto de 2024, siendo estudiante de 4º de Medicina, pude viajar a la capital de Túnez y realizar prácticas clínicas durante un mes en el departamento de Cirugía General en el hospital "Charles Nicolle". Fue una experiencia inigualable.

ABSTRACT In August of 2024, while I was a fourth-year medical student, I had the opportunity to do a one-month internship in the Department of General surgery at "Charles Nicolle" Hospital in Tunis, Tunisia. It was a highly fulfilling experience.

PALABRAS CLAVE: Entrevistas, estudiantes de medicina, intercambios

KEYWORDS: Interviews, medical student, exchange

¡Hola compañeros! Soy Laura, alumna de 6º de Medicina. Con esta carta quiero poner mi granito de arena en animar a la gente a vivir experiencias más allá del estricto ámbito académico.

El verano pasado gracias a la asociación IFMSA-Spain y AIEME-Valladolid tuve la oportunidad de pasar un mes entero en Túnez. Estuve en una residencia con estudiantes de medicina de todo el mundo y pude asistir a prácticas clínicas de cirugía general en el hospital Charles Nicolle.

Elegí como destino Túnez por las buenas opiniones de otros estudiantes. Puede que al principio llegues con miedos por el cambio de país y cultura, pero desde el momento que pisas este país del norte de África y observas la hospitalidad de su gente todo el miedo desaparece.

En este tipo de intercambios hay un equipo de estudiantes de medicina del país que te acompañan. Antes de ir resolverán todas tus dudas y al llegar te encontrarás que han organizado un mes lleno de viajes, excursiones, talleres prácticos de medicina... Es difícil explicar el buen trato y todo el esfuerzo que pusieron todos los estudiantes de Túnez para que fuera un mes inolvidable para nosotros.

En cuanto a las prácticas clínicas, me sorprendió la diferencia con los hospitales de España. La escasez de ordenadores obliga al personal a registrar manualmente los datos de los pacientes, incluso realizar las gráficas clínicas. Era poco frecuente realizar pruebas como una radiografía o una analítica de sangre y es costumbre fumar dentro del hospital.

En el servicio de cirugía general, cada día acompañábamos a los médicos pasando visita a los pacientes ingresados, con quienes se comunicaban en árabe. Después, asistíamos a la sesión clínica en la que se trataban los casos clínicos del servicio. El francés es la lengua en la que hablan los médicos en el hospital,

esto nos facilitaba seguir el contenido de las sesiones clínicas. Posteriormente, terminábamos la mañana en el quirófano. Me sorprendió la escasez de material médico y cómo limitaban el uso de analgésicos o instrumental quirúrgico. En ocasiones, el diagnóstico de la patología lo atribuían a un origen idiopático, simplemente por no contar con los medios necesarios para realizar pruebas a los pacientes. A pesar de estas dificultades, me pareció admirable observar cómo resolvían los distintos casos clínicos con los recursos disponibles.

Por las mañanas, de lunes a viernes, asistía a prácticas. Mientras que por las tardes las dedicábamos a realizar actividades programadas o ir a la playa. Los fines de semana viajábamos con el resto de los estudiantes acogidos en las demás ciudades de Túnez. Recorrimos las dunas del Sáhara en quad, nos bañamos en el oasis de Chebika, visitamos Mos Espa -donde se rodó Star Wars- y disfrutamos las playas de Cap Serrat.

La experiencia fue muy positiva, ya que me permitió tener un contacto directo con la cultura de Túnez y compartir momentos con estudiantes de otros países. Animo a todo el mundo a participar en programas de intercambio, ya que ofrecen un gran enriquecimiento personal. Me llevo amistades que conservaré toda la vida y recuerdos inolvidables que marcarán siempre esta etapa.



Bajo la herida, la historia Beneath the wound, the history

José Sánchez Muñoz

Estudiante 5º curso. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España

Recibido: 29/07/2025

Aceptado: 12/08/2025

Correspondencia: jose.ssanmun@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/f1hka251>

RESUMEN Intercambio clínico durante los veranos de 3º y 4º de medicina en Niš (Serbia) y Mostar (Bosnia y Herzegovina), principalmente en los servicios de cirugía torácica y cirugía general.

ABSTRACT Clinical exchange during the summers after 3rd and 4th year of medical school in Niš (Serbia) and Mostar (Bosnia and Herzegovina), mainly in the departments of thoracic surgery and general surgery.

PALABRAS CLAVE: intercambios, estudiante de medicina, cirugía, historia

KEYWORDS: exchanges, medical student, surgery, history

1. INTRODUCCIÓN

Estos dos últimos veranos realicé dos programas de intercambio quirúrgico SCOPE de un mes con AIEME Valladolid (IFMSA Spain). Mis destinos elegidos fueron Serbia y Bosnia y Herzegovina. Roté principalmente por los servicios de cirugía torácica y cirugía general, pero también pude tener contacto con otros departamentos, como cirugía plástica y vascular.

Con este artículo mi única intención es proporcionaros una visión general sobre los diferentes aspectos del intercambio y como me han influido personalmente.

Quiero aclarar que todo lo mencionado es mi visión y experiencia personal, intentando ser siempre respetuoso hacia todos los países y culturas.

2. CONTEXTO HISTÓRICO

No se me ocurría mejor forma de empezar esta experiencia que con un poco de historia. Para entender mejor el contexto social, económico y cultural de estos países, hemos de remontarnos al año 1980, donde acontece la muerte de Tito, líder de la antigua Yugoslavia.

Esta era un Estado multinacional compuesto por seis repúblicas: Bosnia y Herzegovina, Croacia, Eslovenia, Macedonia, Montenegro y Serbia. Comenzó a fragmentarse por una mezcla de crisis económica, tensiones étnicas y el ascenso del nacionalismo, especialmente en Serbia, liderada por Slobodan Milošević.

Cuando Bosnia y Herzegovina declaró su independencia en 1992, estalló una guerra brutal entre tres grupos principales: bosniacos (musulmanes), serbios (ortodoxos) y croatas (católicos). Los serbios bosnios, con apoyo directo de Serbia, proclamaron su propio Estado (Republika Srpska) y emprendieron una campaña de limpieza étnica para expulsar a aquellos que no eran serbios de territorios estratégicos.

El conflicto dejó más de 100.000 muertos, destacando la masacre de Srebrenica (1995), donde fueron asesinadas más de 8.000 personas. Se trató del acto más brutal del conflicto y reconocido como genocidio por tribunales internacionales.

La guerra terminó con los Acuerdos de Dayton, que dividieron Bosnia en dos entidades autónomas. Serbia fue responsabilizada por no haber prevenido el genocidio, y su papel sigue siendo objeto de debate y tensiones regionales.

Todo este contexto es fundamental para entender la situación económica y social de dos países devastados por una recién terminada guerra. Se comprende así la modernidad de hospitales y centros comerciales, todos ellos de reciente construcción por la necesaria remodelación tras las importantes pérdidas de infraestructuras fruto del conflicto. Pero, sobre todo, entender el porqué de esta situación nos ayudará a ponernos en la piel y empatizar con una población que ha visto cómo la guerra les ha arrancado su vida.

La mayoría de los ancianos (y no tan ancianos) a los que atendíamos en el hospital, cargaban no sólo con las evidentes secuelas físicas, sino también con una mochila más dolorosa y pesada...: una terrible vida a sus espaldas, una experiencia tan dolorosa que les provocaba unas secuelas mucho más profundas, unas secuelas incurables... Estoy hablando, de forma general, del trastorno por estrés postraumático, muy común sobre todo en la población más añosa de Bosnia y Herzegovina.

3. PRÁCTICAS EN EL HOSPITAL

Ambos años estuve en ciudades pequeñas: Niš (Serbia) y Mostar (Bosnia y Herzegovina). Creo firmemente que esta decisión influyó mucho en la atención e ilusión de los doctores a la hora de explicarnos las cosas. Estaban contentos de que hubiésemos elegido para el intercambio su país, y más concretamente, su humilde ciudad.

Las prácticas son muy similares a las de España. Sin embargo, según mi experiencia, te permitían participar más en las intervenciones: me enseñaron a usar una cámara laparoscópica y me dejaron realizar múltiples suturas, tanto en el quirófano como en cirugía ambulatoria. Siempre bajo supervisión y con gran paciencia.

Me gustaría destacar que en Serbia estuve rotando por cirugía torácica, donde hacía unos años había estado el doctor González Rivas, cirujano torácico español. Él les había enseñado una técnica en la que era pionero: *“non-intubated uniportal VATS lobectomy”*, por lo que nos tenían especial cariño a los estudiantes españoles.

La cara buena de estas prácticas es que son más permisivos a la hora de dejarte hacer trabajo manual, por lo que cogí mucha experiencia, soltura y confianza. Además, aunque no tenían robots como el Da Vinci, todo el material quirúrgico y quirófanos eran bastante nuevos.

Pero como en todos lados, había una doble cara: pese a que los hospitales eran prácticamente nuevos, las medidas higiénicas muchas veces no eran las adecuadas, siendo la infección de la herida quirúrgica una de las principales complicaciones postcirugía.

Algunas diferencias que encontré es que en Bosnia y Herzegovina los paños quirúrgicos y batas eran desechables, mientras que en Serbia eran de tela y reutilizables. También me llamó mucho la atención la cirugía ambulatoria en Bosnia y Herzegovina, por la que roté varios días. La mayoría eran simples biopsias de posibles melanomas. Sin embargo, se realizaban otras cirugías más agresivas en las que la única medida higiénica por parte del médico eran los guantes estériles, sin previa desinfección ni lavado de manos. Es por ello, que, en cierta intervención, me descolocó el “modus operandi” de un doctor que, sin apenas colocar la luz en el campo y estando este a medias de preparar, realizó el procedimiento rápidamente, para poder acabar lo antes posible y poder descansar. Quiero dejar claro que este fue un caso aislado, pero que representa muy bien la realidad en los hospitales: quiero creer que quizá, a veces, el agotamiento nos hace olvidar que lo que tenemos en nuestras manos son vidas humanas...

Una “mala costumbre” que me llamó la atención en ambos países es el consumo excesivo de tabaco y la ausencia de zonas “sin humo”; práctica, que llega a invadir incluso la profesión y las infraestructuras sanitarias: profesionales de la salud y pacientes fumando en baños, pasillos y salas de médicos. Esto es algo que contrasta (punto a nuestro favor) con la situación en España, donde, según la conocida popularmente como “ley antitabaco”, está prohibido fumar en “centros, servicios o establecimientos sanitarios, así como en los espacios al aire libre o cubiertos, comprendidos en sus recintos”.

4. AMISTADES

Estos intercambios me han servido para conocer a mucha gente muy dispar a mí. Diferentes culturas y opiniones. Personalidades muy diferentes con las que he podido compartir y discutir ideas tanto de la medicina como de otros ámbitos.

Me llamó especial atención las prácticas de mis compañeros mexicanos de Monterrey, donde les dan oportunidad de suturar a los pacientes que llegan a urgencias, e incluso participar activamente en partos naturales.

En otros países, como Rusia, pueden trabajar legalmente como enfermeros tras acabar 4º curso y realizar un examen. Con esto, reciben puntos extra para elegir una futura especialidad tras finalizar 6º.

En la facultad de Mostar, además de los estudios en croata, también tienen la opción de cursar la carrera completamente en inglés. Debido a esto, todos los doctores de prácticas afiliados a la universidad presentan un altísimo nivel en este idioma.

También me gustaría hacer especial mención al problema que tenemos en España con el inglés. El nivel de comunicación en este idioma de muchos de los estudiantes era más alto que el nuestro. Curiosamente, por poner un ejemplo, en nuestro vecino Portugal, no tiene lugar el doblaje de películas y las escuchan en versión original (generalmente en inglés). Además, algunos de sus libros y asignaturas en la carrera también están en este idioma. Personalmente, lo considero muy importante, sobre todo de cara a nuestro futuro como profesionales de la salud, ya que la mayoría de los artículos científicos están en inglés. Estoy seguro de que si aspiramos a una buena formación médica este idioma va a ser un gran aliado.

En la facultad de Valladolid tenemos asignaturas como “Investigación biomédica y nuevas tecnologías”, en la que nos enseñan a buscar, leer y comprender artículos en inglés. También se puede cursar inglés médico, optativa para el alumnado.

5. REFLEXIÓN PERSONAL

Considero que estos intercambios han sido muy enriquecedores y necesarios. En ellos no solo he aprendido medicina, sino que también me he empapado de historia, cultura, gastronomía, idiomas... pero, sobre todo, de amigos. Personas de países muy dispares con los que he convivido durante 30 días, compartiendo vivencias y experimentando un gran desarrollo a nivel personal.

También me han ayudado a buscarme la vida en muchas situaciones y me ha abierto los ojos en muchos ámbitos de la vida.

Este tipo de experiencias no siempre son fáciles. Realmente creo que he tenido mucha suerte, me considero un privilegiado por la compañía con la que he contado, por todos y cada uno de los que me acompañaron... Es, sin ninguna duda, un capítulo en la vida que recomiendo no saltarse. Invito a todos los estudiantes que estén leyendo esto a darse la oportunidad de vivirlo y disfrutarlo por sí mismos.

