

Muerte súbita cardíaca: una asignatura pendiente en la provincia de Granada

Estudio de factores litogénicos en pacientes con litiasis urinaria

Espectrometría de masas para identificación de micobacterias

Aerococcus urinae: Un patógeno poco frecuente en infecciones del tracto urinario

Evaluación de la satisfacción con la anestesia

Nanopartículas magnéticas y cáncer

Hipofosforemia como causa de fallo en el destete de la ventilación mecánica

Varón de 46 años con síndrome vertiginoso y parálisis facial

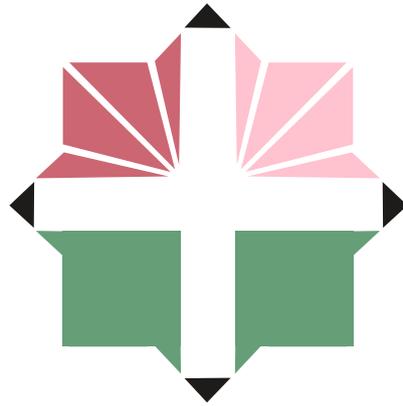
Amputación estética del cuarto metacarpiano de la mano izquierda

Queratosis seborreicas eruptivas: Son siempre un marcador paraneoplásico?

Conmemoraciones. La célula. Trescientos cincuenta años de historia (1665-2015)

## PERCEPCIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA ESPAÑOLES ANTE LA EXPECTATIVA DE EMIGRAR AL EXTRANJERO

Con el patrocinio de:



**FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER**  
*San Francisco Javier y Santa Cándida*  
*Gran Cruz de Beneficiencia. Distintivo Blanco*

---

**ACTUALIDAD**  
**M É D I C A**  
[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

---

## Comité editorial

### Editor

Salvador Arias Santiago  
Complejo Hospitalario de Granada. España

### Editores adjuntos

Miguel González Andradas  
Harvard Medical School, Boston, MA. EEUU

Miguel Ángel Arrabal Polo  
Hospital de Huerca Overa (Almería). España

Juan Jiménez Jaimez  
Complejo Hospitalario de Granada. España

Miguel Ángel Martín Piedra  
Facultad de Medicina de Granada

## Comité científico y asesor

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

Jorge Alvar Ezquerro  
OMS  
Ginebra, Suiza

Juan Rodés Teixidor  
Hospital Clinic  
Barcelona, España

Pasquale Quattrone  
Istituto Nazionale dei Tumori  
Milán, Italia

## Comité de redacción

Luis Javier Aróstegui Plaza  
M. Nieves Gallardo Collado  
Cristina Chinchilla Martínez  
Alonso Gómez Torres  
Álvaro Yus Fernández

Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)

### © 2015. Actualidad Médica

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

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

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

## Comité rector

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

Prof. Indalecio Sánchez-Montesinos García  
Decano de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Granada

Prof. Miguel Guirao Piñeyro  
Presidente de la Asociación  
de Antiguos Alumnos de la Facultad  
de Medicina de la Universidad de Granada

José María Segovia de Arana  
Real Academia Nacional de Medicina  
Madrid, España

Antonio Rendas  
Universidade Nova de Lisboa  
Portugal

Andrés Castell  
Universidad Nacional Autónoma de  
México. México DF, México

Duarte Nuno Vieira  
Universidade de Coimbra,  
Coimbra, Portugal

Alice Warley  
King's College  
Londres, Reino Unido

Robert Brown  
University College  
Londres, Reino Unido

Sebastián San Martín  
Universidad de Valparaíso  
Valparaíso, Chile

Antonio Alcaraz Asensio  
Hospital Clinic  
Barcelona, España

## Diseño y maquetación

ARP Producciones

Disponible en internet:  
[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)  
Atención al lector:  
[info@actualidadmedica.es](mailto:info@actualidadmedica.es)  
Actualidad Médica.  
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.  
This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en España.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

## Imprenta

Gráficas Alhambra

Revista editada por:



Real Academia de Medicina y Cirugía  
de Andalucía Oriental  
Granada



Facultad de Medicina,  
Universidad de Granada



Asociación de Antiguos Alumnos  
Facultad de Medicina de Granada

Con el patrocinio de:



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER  
San Francisco Javier y Santa Cándida  
Gran Cruz de Beneficencia. Distinguido Blanco

# Actualidad Médica

## EDITORIAL

- 117** Muerte súbita cardíaca: una asignatura pendiente en la provincia de Granada  
Sudden cardiac death: an outstanding issue in Granada  
*Juan Jiménez-Jáimez et al*

## ORIGINAL

- 118** Estudio de factores litogénicos según sexo y edad en pacientes con litiasis urinaria  
Study of lithogenic factors by sex and age in patients with urinary stones  
*María del Carmen Cano-García et al*
- 121** La espectrometría de masas maldi-tof como técnica de rutina para la identificación de micobacterias típicas y atípicas en el laboratorio de microbiología clínica  
Maldi-Tof mass spectrometry as a routine technique for identification of typical and atypical mycobacteria in the Laboratory of Clinical Microbiology  
*Raquel Camacho Luque et al*
- 124** "Aerococcus Urinae": un patógeno poco frecuente en infecciones del tracto urinario, asociado a pacientes con patología urinaria subyacente  
Aerococcus urinae: a rare pathogen in urinary tract infections, associated with patients with underlying urinary pathology  
*Pérez S. et al*
- 128** Percepción De Los Estudiantes De Medicina Españoles Ante La Expectativa De Emigrar Al Extranjero. Papel De La Universidad Y De Los Congresos Científicos  
Perception of Spanish medical students with regard to working abroad. The role of the university and scientific conferences  
*Mario Rivera Izquierdo et al*

- 133** Evaluación de la satisfacción de los pacientes con la anestesia. Estudio observacional transversal  
Assessment of patient satisfaction with anesthesia. Cross-sectional study  
*Tatiana Ferreira et al*

## REVISIÓN

- 139** Nanopartículas Magnéticas En El Diagnóstico Y Tratamiento Del Cáncer  
Magnetic Nanoparticles in the Cancer Diagnosis and Treatment  
*Kevin Doello et al*

## CASO CLÍNICO

- 145** Hipofosforemia como causa de fallo en el destete de la ventilación mecánica  
Hypophosphoremia as a cause of removing mechanical ventilation  
*Pilar Alaminos García et al*
- 147** Varón De 46 Años Con Síndrome Vertiginoso Y Parálisis Facial  
46 years-old male with vertiginous syndrome and facial paralysis  
*Bazo Fariñas Antonio V. et al*
- 150** Amputación estética del cuarto metacarpiano de la mano izquierda a un varón joven: resultado funcional  
Aesthetic amputation of fourth metacarpal left hand in a young man: functional result  
*Peral Infantes Isabel María et al*

## CARTAS AL EDITOR

- 153** Queratosis seborreicas eruptivas: Son siempre un marcador paraneoplásico?  
Eruptive seborrheic keratoses: It is always a paraneoplastic marker?  
*Pérez-López Israel et al*

## CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS

- 155** La célula. Trescientos cincuenta años de historia (1665-2015)  
The cell. Three hundred fifty years of history (1665-2015)  
*Antonio Campos*

## Muerte súbita cardíaca: una asignatura pendiente en la provincia de Granada

### Sudden cardiac death: an outstanding issue in Granada

Juan Jiménez-Jáimez<sup>1</sup>, Elisa M. Cabrerizo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Arritmias. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

<sup>2</sup>Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal. Granada

La Muerte Súbita Cardíaca (MSC) suele ser la consecuencia clínica de una arritmia ventricular maligna que acontece en sujetos con enfermedades cardíacas de base. La causa más prevalente es, con diferencia, la cardiopatía isquémica, mostrando la prevalencia de ambas entidades una relación directamente proporcional a la edad. Sin embargo, hay otro grupo de patologías cardíacas de origen no isquémico que también pueden provocar MSC, afectando de forma más característica a grupos de edad más jóvenes, y con frecuencia en sujetos aparentemente sanos e incluso deportistas de alto nivel. Entre este último grupo se encuentran las miocardiopatías –hipertrófica, dilatada y arritmogénica fundamentalmente– y los trastornos eléctricos primarios como el Síndrome de QT largo, el Síndrome de Brugada o la Taquicardia Ventricular Catecolamínérgica Polimórfica. Todas las entidades mencionadas comparten la característica de la heredabilidad familiar, en general con patrón autosómico dominante y penetrancia clínica variable, con lo que es habitual que al detectar un caso en una familia, existan otros sujetos afectados asintomáticos, y que potencialmente estén en riesgo de padecer una MSC.

El estudio diagnóstico ante un caso de MSC es complejo y necesita profesionales con experiencia amplia en la interpretación de los hallazgos clínicos, histológicos y genéticos. Ante un caso de parada cardíaca, si no se establecen las medidas oportunas de reanimación cardiopulmonar (RCP) de forma precoz, el resultado es el fallecimiento súbito del sujeto en cuestión de minutos. Si, por el contrario, se establece una RCP exitosa, el sujeto superviviente a la fibrilación ventricular puede ser sometido a una amplia batería de pruebas diagnósticas como electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, coronariografía, resonancia magnética nuclear, tests de provocación farmacológicos con adrenalina y flecainida, ergometría y estudio genético. Con todo ello, la probabilidad de alcanzar el diagnóstico es elevada, siendo éste en un 80 % de los casos una arritmia secundaria a un infarto de miocardio en fase aguda, o padecido previamente. Sin embargo, cuando el paciente muere de forma súbita, clásicamente la probabilidad de alcanzar a conocer la etiología de dicha MSC se reduce drásticamente. El motivo fundamental para esta baja rentabilidad diagnóstica es la baja prevalencia en la solicitud de autopsia clínica por parte de los médicos que certifican la muerte. Los otros motivos para finalmente no conseguir esclarecer el diagnóstico subyacente son una limitada sensibilidad de los estudios necrópsicos para la identificación de enfermedades cardíacas como ciertas miocardiopatías, en las que se requiere una interpretación experta, así como la no conservación de muestras

de tejido del fallecido para poder proceder a su estudio genético. Además, existe una baja concienciación de la comunidad médica con la necesidad de estudiar a los familiares de estos casos índices fallecidos. Incluso aunque estos familiares se sometan a un estudio clínico, la rentabilidad siempre será menor que si el probando hubiese sobrevivido, pues éste no está disponible para hacer las pruebas fundamentales como el ECG o las técnicas de imagen.

La necesidad de establecer de forma definitiva la causa de la MSC tiene un importante beneficio clínico: si la causa de la misma es una cardiopatía isquémica, no existe posibilidad de heredar dicho trastorno en familiares directos, cuyo estudio clínico no está indicado. Si por el contrario, la conclusión es que se trata de una MSC no isquémica, es decir, por una miocardiopatía o canalopatía, existe una alta incidencia de dicho trastorno entre familiares directos del caso índice, que teóricamente están expuestos a padecer en evento arritmico grave causante de MSC. Para evitar estos segundos casos en la misma familia, es preciso estudiar clínicamente a los familiares de probandos de este último grupo, y establecer las medidas preventivas contra la MSC existentes en la actualidad

La provincia de Granada no es ajena a estos problemas de diagnóstico de la MSC. Desde hace 3 años, y enmarcada en la Unidad de Arritmias del Complejo Hospitalario Universitario de Granada, los pacientes con cardiopatías familiares de riesgo arritmico se atienden de forma regular en una consulta monográfica. Con el objeto de un reclutamiento más eficiente de los familiares de los casos índice, incrementar la proporción de autopsias clínicas en casos de sospecha de MSC así como la calidad de estas y agilizar los circuitos de derivación desde el Servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal a la Unidad de Arritmias del Complejo Hospitalario, hemos creado un Convenio de Colaboración entre ambas Instituciones. Dicho Convenio tiene su origen en el Protocolo General de colaboración entre la Consejería de Gobernación y Justicia y Consejería de Salud para el desarrollo de actuaciones conjuntas en materia de formación y cooperación, y firmado en Sevilla con fecha 28 de Noviembre de 2011. De forma general, el presente Convenio de Colaboración pretende crear los mecanismos para conocer las causas reales de MSC no isquémica; para ello, ambas instituciones aplicarán un protocolo riguroso con el fin de obtener información prospectiva y fiable de las MSC de la provincia de Granada, con el fin de evaluar los casos/familias de forma adecuada y así conocer las cardiopatías de base que las causan, el sustrato genético y la penetrancia familiar y de esta manera adecuar las terapias.

## Estudio de factores litogénicos según sexo y edad en pacientes con litiasis urinaria

### Study of lithogenic factors by sex and age in patients with urinary stones

María del Carmen Cano-García<sup>1</sup>, María de la Sierra Girón-Prieto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Urología. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería

<sup>2</sup>Atención Primaria. Distrito Granada. Centro Salud Pinos Puente

#### Resumen

**Introducción:** La litiasis urinaria es una enfermedad con un pico de incidencia en la tercera-cuarta década de la vida y más frecuente en el hombre con respecto a la mujer.

El objetivo de este estudio es analizar las diferencias de factores litogénicos por sexos y grupos de edad.

**Material y métodos:** Estudio transversal que incluye 150 pacientes diagnosticados de litiasis urinaria a los que se realiza estudio bioquímico urinario para análisis de calciuria, oxaluria, uricosuria, citraturia y magnesuria. Se analizan diferencias según sexos y grupos de edad con estudio de proporciones utilizando programa SPSS 17.0, significación estadística  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** De los 150 pacientes, 87 son hombres y 63 mujeres. En los hombres la alteración metabólica más frecuente fue la hiperuricosuria (32.2%) y en las mujeres la hipocitraturia (27%). Por grupos de edad, en pacientes entre 30-50 años la alteración metabólica más frecuente fue la hiperuricosuria (30%), mientras que entre 51-70 años lo fue la hipercalciuria (31.6%). La incidencia de litiasis en pacientes menores de 30 años o mayores de 70 años fue muy baja como para obtener resultados significativos.

**Conclusión:** Aunque globalmente la hipercalciuria es la alteración metabólica más frecuente, se observa fundamentalmente en hombres y en edades por encima de 50 años un aumento de la frecuencia de hiperuricosuria.

#### Abstract

**Introduction:** The urolithiasis is a disease with a peak incidence in the third to fourth decade of life and more common in men compared to women.

The aim of this study is to analyze the differences of lithogenic factors by sex and age groups.

**Material and methods:** Cross-sectional study included 150 patients diagnosed with urolithiasis those urinary biochemical study for analysis of calciuria, oxaluria, uricosuria, citraturia and magnesuria is performed. Differences are analyzed by sex and age groups with study of proportions using SPSS 17.0, statistical significance  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Of the 150 patients, 87 were men and 63 women. In men the most common metabolic abnormality was hyperuricosuria (32.2%) and women hypocitraturia (27%). By age group, patients aged 30-50 years, the most common metabolic abnormality was hyperuricosuria (30%), while it was between 51-70 years hypercalciuria (31.6%). The incidence of urolithiasis in patients under 30 or over 70 years was too low to achieve significant results.

**Conclusion:** Although overall, hypercalciuria is the most common metabolic disorder, it is mainly observed in men and aged over 50 years increased frequency of hyperuricosuria.

**Palabras clave:** Litiasis urinaria, estudio metabólico, edad, sexo

**Keywords:** Urinary stones, metabolic study, age, sex

#### INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una patología con una prevalencia de hasta el 20% en algunas zonas (1), siendo su aparición diferente según sexos, aunque es más frecuente en el varón que en la mujer. En su aparición están involucradas múltiples factores como la edad, el sexo, la raza, clima, ámbito geográfico, profesión, clase social, hábitos nutricionales y causas genéticas (2).

El estudio de los pacientes con litiasis comprende además de una analítica de sangre con estudio del metabolismo del fósforo y del calcio, un estudio bioquímico de orina de 24 horas para analizar la presencia de factores de riesgo litogénico como son la hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia e hipomagnesuria (3, 4). Habitualmente la hipercalciuria es el factor de riesgo litogénico más frecuentemente observado en pacientes con litiasis seguido por la hiperuricosuria o la hipocitraturia en

función de los sexos y áreas geográficas analizadas (5). Lo más frecuente es el diagnóstico de una alteración metabólica, mientras que es menos habitual diagnosticar dos o más alteraciones metabólicas en el mismo paciente, lo que indicaría un caso más complejo de tratamiento para evitar la recidiva litiasica (6).

El objetivo de este trabajo es analizar según sexos y grupos de edad la presencia de alteraciones metabólicas en pacientes con litiasis urinaria de un área geográfica determinada.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño de estudio

Estudio transversal que incluye 150 pacientes con litiasis urinaria, pertenecientes al área de gestión sanitaria norte de Almería que han sido diagnosticados en la Unidad de Gestión Clínica de Urología del Hospital La Inmaculada (Huércal-Overa, Almería).

Criterios de selección

- Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con litiasis urinaria que en el momento de la inclusión no presentan cólico renal u obstrucción renal por litiasis

- Criterios de exclusión: Pacientes en tratamiento con fármacos que pueden alterar el metabolismo fosfocálcico o producir litiasis urinaria.

Variables estudiadas

- Bioquímica orina 24 h en mg: Úrico, calcio, oxalato, citrato y magnesio

Análisis estadístico y variables

Los pacientes incluidos en el estudio se dividen según sexos y según rangos de edad (18-30 años; 30-50 años; 50-70 años; >70 años) y se realiza estudio comparativo de las principales alteraciones metabólicas (Hipercalcemia >250 mg en mujeres o >300 mg en hombres; hiperoxaluria >40 mg; Hiperuricosuria >750 mg; Hipocitraturia <320 mg; Hipomagnesuria <35 mg). Se analiza la presencia de alteraciones múltiples en el estudio en los pacientes incluidos en el mismo.

Se realiza estudio de proporciones y comparación mediante test Chi-cuadrado de las mismas entre sexos, considerando p<0.05 como resultado estadísticamente significativo mediante SPSS 17.0.

**RESULTADOS**

La edad media de los 150 pacientes incluidos en el estudio fue de 52.6 ± 13.4 años, mientras que la distribución según sexos fue de 87 hombres (58%) y 63 mujeres (42%). En el análisis global de alteraciones metabólicas se detecta por orden de frecuencia: Hipercalcemia en el 26.7% de los pacientes; Hiperuricosuria en el 20.7%; Hipocitraturia en el 18.7%; Hiperoxaluria en el 13.3%; Hipomagnesuria en el 12% de los mismos.

Observamos que el 39.3% de los pacientes no presenta ninguna alteración metabólicas, mientras que el 37.3% presenta al menos una alteración, el 16.7% presenta dos alteraciones, el 6% 3 alteraciones metabólicas y el 0.7% presenta hasta 4 alteraciones metabólicas (Tabla 1).

Tras dividir y analizar los resultados por sexos, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en la uricosuria que es mayor en los hombres, en la citraturia que es menor en las mujeres y en la calciuria que es ligeramente mayor en los hombres (Tabla 2).

Si dividimos a los pacientes en diferentes rangos de edad observamos que el grueso de los mismos pertenecen a los rangos de edad entre 30-50 años y 50-70 años. En la tabla 3 quedan reflejadas el porcentaje de las principales alteraciones observadas en estos pacientes.

Sin alteraciones	39.3%
1 alteración metabólica	37.3%
2 alteraciones metabólicas	16.7%
3 alteraciones metabólicas	6%
4 alteraciones metabólicas	0.7%
5 alteraciones metabólicas	0%

Tabla 1. Presencia de alteraciones metabólicas en los 150 pacientes incluidos en el estudio. Se estudia el porcentaje de alteración única o múltiple en el global de los pacientes.

	Hombres	Mujeres	p
Hiperuricosuria (>750 mg en 24 h)	32.2%	4.8%	0.0001
Hiperoxaluria (>40 mg en 24 h)	17.2%	7.9%	0.09
Hipocitraturia (<320 mg en 24 h)	12.6%	27%	0.02
Hipomagnesuria (<35 mg en 24 h)	12.6%	11.1%	0.7
Hipercalcemia (>300 mg en 24 h en hombres y >250 mg en 24 h en mujeres)	24.1%	19%	0.03

Tabla 2. Diferencias según sexos en las principales alteraciones metabólicas medidas en orina.

	Hiperuricosuria	Hiperoxaluria	Hipocitraturia	Hipomagnesuria	Hipercalcemia
<30 a	9.1%	0%	45.5%	18.2%	36.4%
30-50 a	30%	24%	14%	6%	22%
50-70 a	16.5%	7.6%	16.5%	13.9%	31.6%
>70 a	20%	20%	30%	30%	0%

Tabla 3. Presencia de alteraciones metabólicas según grupos de edad siguiendo los mismos criterios que en la tabla 1 y considerando de forma conjunta para hombres y mujeres, presencia de hipercalcemia como excreción mayor a 260 mg en 24 h.

## DISCUSIÓN

En los pacientes analizados en nuestro estudio observamos que la hipercalcemia es el principal factor de riesgo litógeno diagnosticado, sin embargo en una proporción más baja que en otros estudios (5). Por el contrario, la hiperuricosuria está presente hasta en el 21% de los pacientes, en una proporción importante de los mismos, siendo el segundo factor de riesgo litógeno en importancia. Es posible que este aumento de hiperuricosuria se deba en gran parte a la dieta y hábitos de salud de la zona geográfica analizada. El tercer factor de riesgo en importancia es la presencia de hipocitraturia en proporción similar a otros estudios presentes en la literatura (3, 6). No obstante, hay que tener en cuenta que estas proporciones y estos datos pueden modificarse en función del tipo de población estudiada, el ámbito geográfico, así como los hábitos de vida (7, 8). En el 39.3% de los pacientes del estudio no se han encontrado alteraciones metabólicas, mientras que en el 37.3% de los mismos, únicamente se ha diagnosticado una alteración, siendo más raro el diagnóstico de 2 o más alteraciones metabólicas en el mismo paciente.

Tras dividir a los pacientes por sexos, observamos que la hiperuricosuria es la alteración metabólica más frecuente en los hombres seguida de cerca por la hipercalcemia, sin embargo en las mujeres lo más habitual es observar la presencia de hipocitraturia. No obstante, observamos que en las mujeres la presencia de factores de riesgo litógeno está presente en un porcentaje más bajo que en los hombres, algo que concuerda con estudios previos presentes en la literatura (9). Es llamativo, que la hiperuricosuria en el varón sea el factor más prevalente, posiblemente relacionado con la dieta rica en purinas por elevada ingesta de proteínas de origen animal, aunque pueden existir otras causas. En las mujeres, la elevada proporción de hipocitraturia puede estar en relación con una mayor incidencia de infección urinaria que reduce la concentración de este inhibidor en orina, aunque pueden existir otras causas, fundamentalmente metabólicas que inducen su descenso en orina.

En cuanto a las diferencias observadas en edad, vemos que el número de pacientes con litiasis menores de 30 años o mayores de 70 años es realmente bajo, y que el grueso de pacientes se engloba en los grupos de edad entre 30-50 años y 51-70 años. En los pacientes entre 30-50 años se observa que el principal factor de riesgo litógeno es la hiperuricosuria seguida de la hiperoxaluria, mientras que en los pacientes entre 51-70 años el factor de riesgo litógeno más importante es la hipercalcemia seguida de la hiperuricosuria e hipocitraturia. La edad de aparición más habitual de la litiasis se sitúa en la tercera-cuarta década de la vida (10), siendo poco frecuente en la edad temprana y en la senectud (11).

Como conclusión, observamos que aunque la hipercalcemia es globalmente el factor de riesgo litógeno más frecuente, en los hombres la hiperuricosuria empieza a ser un factor a tener en cuenta, junto con la hipocitraturia en las mujeres. En los pacientes entre 30-50 años, la hiperuricosuria es el factor más frecuente, mientras que entre 50-70 años lo es la hipercalcemia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. Arch Ital Urol Androl. 1996; 68: 203-49.
- Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. Urinary lithiasis: epidemiology and pathophysiology. Acta Urol Belg. 1997; 65: 1-8.
- Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.
- Orakzai N, Hanbury DC, Farrington K. Screening for biochemical abnormalities in urolithiasis patients. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004; 16: 60-3.
- Spivacow FR, Del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. Urolithiasis. 2015; 43: 323-30.
- del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Metabolic changes in 2612 patients with nephrolithiasis. Medicina (B Aires). 1999; 59: 417-22.
- Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. Urology. 2012; 80: 776-9.
- Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. J Urol. 2014; 192: 1329-36.
- Lancina Martín JA, Rodríguez-Rivera García J, Novás Castro S, Rodríguez Gómez I, Fernández Rosado E, Alvarez Castelo L, Blanco Díez A, González Martín M. Metabolic risk factors in calcium urolithiasis according to gender and age of the patients. Actas Urol Esp. 2002; 26: 111-20.
- Lancina Martín JA, Novás Castro S, Rodríguez-Rivera García J, Ruibal Moldes M, Blanco Díez A, Fernández Rosado E, Barbagelata López A, González Martín M. Age of onset of urolithiasis: relation to clinical and metabolic risk factors. Arch Esp Urol. 2004; 57: 119-25.
- Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Kobayashi C, Okuda H, Ishikawa N, Toma H. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. Eur Urol. 2000; 38: 297-301.

## La espectrometría de masas Maldi-Tof como técnica de rutina para la identificación de micobacterias típicas y atípicas en el laboratorio de microbiología clínica

Maldi-Tof mass spectrometry as a routine technique for identification of typical and atypical mycobacteria in the Laboratory of Clinical Microbiology

Raquel Camacho-Luque<sup>1</sup>, Alejandro Peña-Monje<sup>1</sup>, Natalia Montiel<sup>2</sup>, Alejandro Barbancho<sup>2</sup>, Federico García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología Hospital Universitario San Cecilio de Granada

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología Hospital Costa del Sol de Marbella

### Resumen

**Introducción y Objetivo:** Del género *Mycobacterium* se han descrito más de 120 especies de micobacterias diferentes de crecimiento lento y rápido. Estos microorganismos producen una importante morbilidad en humanos, incluyendo infecciones de tipo pulmonar, en la piel y tejidos blandos y enfermedad diseminada siendo el diagnóstico rápido y preciso es de gran importancia.

**Material y Métodos:** La población de estudio de nuestro trabajo fueron 75 aislados de micobacterias procedentes de cultivo en medio sólido Lowenstein-Jensen. El diagnóstico fue realizado mediante técnicas moleculares de PCR e hibridación inversa: GenoType *Mycobacterium* CM y GenoType *Mycobacterium* AS. De forma paralela las cepas se identificaron mediante espectrometría de masas MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry).

**Resultados:** La concordancia global de resultados entre la identificación realizada mediante PCR y la tecnología MALDI-TOF fue del 97%, con un coeficiente kappa de correlación de 0.929 (correlación excelente entre 0.081-1.0).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que es bastante factible incorporar MALDI-TOF MS para la identificación rutinaria de micobacterias en el flujo de trabajo del laboratorio de microbiología clínica.

**Palabras clave:** *Mycobacterias, Malditof MS, Lowenstein-Jensen*

### Abstract

**Introduction and aim:** in the *Mycobacterium* genus have been described more than 120 species of *Mycobacteria* other than growth slow and fast. These microorganisms produce significant morbidity in humans, including type pulmonary infections, skin and soft tissues and disseminated disease being the rapid and precise is of great importance.

**Material and methods:** the study population of our work were 75 isolated *Mycobacteria* from cultivation in solid Lowenstein-Jensen medium. The diagnosis was made by molecular techniques of PCR and reverse hybridization: GenoType *Mycobacterium* CM and GenoType *Mycobacterium* AS. Parallel strains were identified by mass spectrometry MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry).

**Results:** The overall agreement of results between the identification made by PCR and MALDI-TOF technology was 97, with a coefficient of correlation of 0.929 kappa (excellent correlation between 0.081-1.0).

**Conclusions:** Our results indicate that it is quite feasible to incorporate MALDI-TOF MS for routine identification of *Mycobacteria* in the clinical microbiology laboratory workflow.

**Keywords:** *Mycobacteria, Malditof MS, Lowenstein-Jensen*

### INTRODUCCIÓN

Del género *Mycobacterium* se han descrito más de 120 especies de micobacterias diferentes de crecimiento lento y rápido.

Se caracterizan por ser microorganismos aerobios estrictos, inmóviles, de morfología variable (bacilar o cocoide) que no forman esporas ni tienen cápsula. Son bacterias ácido-alcohol resistente (BAAR) debido al alto contenido en lípidos que tienen en su pared celular.

Este hecho impide que penetren los colorantes habituales de anilina, por lo que no se pueden ver en la tinción de Gram, y hace que para poder visualizarlas sean necesarios colorantes especiales (arilmetanos), pero que una vez teñidas no se decoloran con una mezcla de alcohol y ácido (1). Las micobacterias son capaces de sobrevivir durante semanas o meses sobre objetos inanimados, siempre que estén protegidas de la luz solar, y son más resistentes a los ácidos, álcalis y desinfectantes que el resto de las bacterias no formadoras de esporas. Resisten la desecación y la congelación, pero la luz ultravioleta y el calor (>65°C durante 30 minutos) las inactiva.

*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* son los agentes etiológicos de la tuberculosis en el hombre y forman el llamado "complejo tuberculosis". *M. leprae*, es el causante de la lepra y las micobacterias atípicas, son micobacterias distintas de las anteriores, algunas de las cuales, son capaces de producir enfermedades en el hombre (2). Estos microorganismos producen una importante morbilidad en humanos, incluyendo infecciones de tipo pulmonar, en la piel y tejidos blandos y enfermedad diseminada. El diagnóstico rápido y preciso de infecciones micobacterianas es de gran importancia debido al hecho de que un tratamiento antibiótico inapropiado puede conducir a la resistencia a los fármacos o a la exposición innecesaria a toxicidad de los medicamentos. La identificación precisa en el laboratorio de microbiología es un reto dado que las pruebas bioquímicas son lentas e incapaces de identificar las especies menos comunes, las sondas moleculares disponibles identifican un número limitado de especies, y la secuenciación genómica es técnicamente compleja y de alto coste económico.

La espectrometría de masas MALDITOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry) es una potente herramienta para la identificación de bacterias y levaduras en el laboratorio clínico. Esta técnica permite la identificación de microorganismos mediante el análisis del perfil o espectro proteómico obtenido tras el procesamiento de la muestra permitiendo lograr una identificación rápida y precisa de todas las especies de micobacterias (3, 4). Los primeros avances en la identificación de micobacterias mediante la técnica MALDI-TOF datan aproximadamente del año 1996, cuando Claydon et al. (5) detectaron algunos espectros en una cepa de *M. smegmatis*. Posteriormente, en el año 2006, Pignone et al. (6) afirmaron que el MALDI-TOF puede servir como sistema de identificación para micobacterias. Desde entonces numerosas publicaciones (7, 8, 9) han tratado de evaluar la utilidad del MALDI-TOF en la identificación de micobacterias. Recientemente El khechine et al. (2011) (10) y Saleeb et al. (2011) (11) han aportado diversas formas de optimizar el procedimiento de extracción para la identificación de micobacterias. Todos los resultados de estos estudios se desarrollaron mediante la elaboración de su propia base de datos.

En este trabajo valoramos la utilidad de MALDITOF MS en el diagnóstico etiológico de infecciones (12, 13, 14) causadas por micobacterias dado que es un método relativamente simple, rápido, y asociado un menor coste de consumibles que la identificación microbológica tradicional (15, 16).

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio de nuestro trabajo fueron 75 aislados de micobacterias procedentes de cultivo en medio sólido Lowenstein-Jensen (incubación a 37°C en atmósfera aerobia, con un tiempo medio de 21 días con el objetivo de obtener una cantidad suficiente de colonias para su identificación). Todos los aislados pertenecen a muestras clínicas y todas las cepas fueron trabajadas siguiendo las condiciones de bioseguridad clase 3. Estas cepas fueron catalogadas como *Mycobacterium tuberculosis* complex (n=50), *Mycobacterium avium* (n=10) y otras 15 micobacterias atípicas (4 cepas de *Mycobacterium kansasii*, 3 cepas de *Mycobacterium chelonae*, 4 cepas de *Mycobacterium goodii*, 3 de *Mycobacterium fortuitum*, y una cepa de *Mycobacterium marinum*). El diagnóstico fue realizado mediante técnicas moleculares de PCR e hibridación inversa: GenoType *Mycobacterium* CM y GenoType *Mycobacterium* AS.

De forma paralela, las cepas fueron sometidas a un proceso de inactivación para su identificación mediante MALDITOF MS, si-

guiendo un protocolo que incluye un pretratamiento de las muestras para degradar la micobacteria y posterior extracción mediante acetonitrilo y ácido fórmico, obteniéndose un 1 µl del sobrenadante y depositándolo en la placa del espectrómetro junto a 1 µl de matriz.

\*Protocolo:

1. Añadir 300 µl de agua (grado HPLC) en tubo tipo Eppendorf.
2. Transferir suficiente cantidad de micobacteria al tubo evitando coger medio, para obtener aproximadamente 105 CFU/mL.
3. Inactivación durante 30 minutos a 100°C (95°C en un baño seco).
4. Mezclar muy bien y añadir 900 µl Etanol 100%. Mezclar muy bien usando vortex.
5. Centrifugar a máxima velocidad (13.000 - 15.000 rpm) 2 min. Eliminar el sobrenadante.
6. Añadir 500 µl agua y resuspender muy bien el sedimento.
7. Centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos, eliminar el sobrenadante (utilizando puntas de pipeta).
8. Añadir 50 µl de agua y resuspender muy bien el sedimento.
9. Dejar enfriar la muestra y añadir 1200 µl (e.g. 2 x 600 µl) de alcohol puro previamente congelado (almacenar en congelador, -18°C / -20°C).
10. Centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos y eliminar el sobrenadante. Si fuera necesario centrifugar de nuevo y eliminar con cuidado el resto de etanol, utilizando puntas de pipeta.
11. Añadir Acetonitrilo puro (10 µl hasta 50 µl, dependiendo del tamaño del sedimento) y mezclar muy bien mediante vortex o con pipeta.
12. Añadir las bolitas de sílice (0.5 mm Zirconia / Silica beads, la cantidad será el equivalente a la punta de una espátula).
13. Agitar con vortex a máxima velocidad durante 1 minuto.
14. Añadir Ácido Fórmico 70% (mismo volumen que acetonitrilo) y mezclar con vortex.
15. Centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos.
16. Coger 1 µl del sobrenadante y depositarlo en la tarjeta MALDI. Dejar secar.
17. Añadir 1 µl de la solución de matriz y dejar secar completamente.

\*Lectura de las muestras: El análisis de proteínas se lleva a cabo con el espectrómetro de masas MALDI Microflex LT (Bruker Daltonic) con el software FLEXControl (versión 3.0). Para identificar los espectros obtenidos en cada aislado clínico se utilizó la librería de micobacterias V 1.0 de Malditof Biotyper (173 MSPs).

El espectro es obtenido en modo positivo lineal (frecuencia del láser N2: 60 Hz, voltaje de la fuente de iones I: 20 KV, voltaje de la fuente de iones II: 16,7 KV; rango de masas del detector: 2000 – 20000 Da. La huella peptídica obtenida de cada microorganismo es comparada con las huellas de microorganismos conocidos presentes en la base de datos del fabricante. De tal forma que la huella problema se puede asociar estadísticamente, mediante el programa Maldi Biotyper 3.0, con la huella más semejante y realizar así la identificación del microorganismo. [14,15] 10 El software proporciona un score de fiabilidad de identificación del microorganismo. Las puntuaciones de 2.300 a 3.000 significan una alta probabilidad de identificación a nivel de especie. De 2.000 a 2.299, identificación segura a nivel de género y probable a nivel de especie. De 1.700 a 1.999, identificación probable de género. De menos de 1.699, identificación no fiable.

Para validar el procedimiento, en el primer pocillo de nuestra tarjeta metálica donde se iniciará la lectura de nuestro estudio, se añade 1 µl de control bacteriano standard (*Escherichia coli* DH5 extracto de proteína α, Bruker Daltonic ref. 255343) que es utilizado como control positivo. Se deja secar. Se añade 1 µl de matriz y se procede del mismo modo a las lecturas de las muestras de nuestro estudio. Para validar este análisis la identificación del control positivo tiene que ser *E. coli* con una puntuación  $\geq 2.000$ .

## RESULTADOS

De los 50 aislados de *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC), 43 fueron identificados por MALDI-TOF MS como MTC obteniendo un score  $>2,0$ ; 5 con un score 1.8-2.0 y 2 no fueron identificados por no detectarse picos por el sistema. Dentro de las micobacterias atípicas: 8 cepas *Mycobacterium avium* fueron identificadas por el espectrómetro de masas con un score superior a 2,0 y el resto con score 1.6-1.9; todos los aislados de *Mycobacterium fortuitum* fueron identificados con un score  $>2,0$ ; de 4 cepas de *Mycobacterium kansasii*, 3 fueron identificadas correctamente con score 1.8-2.0 y 1 fue identificada como *Mycobacterium lentiflavum* con score de 1.6, siendo catalogada como error de identificación por parte de MALDI-TOF MS. De las 3 cepas de *Mycobacterium chelonae*, 2 fueron identificadas correctamente con un score de 1.7-2.0 y otra no fue identificada. Todas las cepas de *Mycobacterium gordonae* fueron identificadas correctamente con score 1.7-2.1, al igual que el caso de *Mycobacterium marinum*. La concordancia global de resultados entre la identificación realizada mediante PCR y la tecnología MALDI-TOF fue del 97%, con un coeficiente kappa de correlación de 0.929 (correlación excelente entre 0.081-1.0). De forma aislada, tanto el diagnóstico de micobacterias atípicas como de MTC presentaron un índice kappa de correlación en rango excelente, de 0.951 y 0.958 respectivamente.

## DISCUSIÓN

La identificación de nuestros aislamientos de micobacterias patógenas mediante espectrometría de masas MALDI-TOF demuestra muy buena correlación de resultados respecto a las técnicas moleculares "gold standard" en el diagnóstico de micobacterias. Esto sumado a la rapidez y sencillez en la obtención de resultados, que se obtuvieron rápidamente: el tiempo de respuesta de preparación de la muestra a los resultados fue de aproximadamente 50 min, una mejora significativa cuando se considera el tiempo necesario para la identificación de micobacterias mediante pruebas fenotípicas, sondas de genes, o secuenciación. Queremos señalar que el inóculo utilizado para la identificación de micobacterias debe ser mínimo de 10<sup>5</sup> CFU/mL para obtener un buen espectro y la base de datos del software debe ser actualizada ya que es bien sabido que la cantidad de proteínas que se analizan no es la única limitación en el momento de llegar a una identificación adecuada; ésta también depende de la existencia en la base de datos utilizada de un determinado espectro de proteínas que sean coincidentes con las de la muestra. Nuestro trabajo describe un protocolo de extracción de proteína que es útil para todos los tipos de micobacterias, ya que presentan una envoltura resistente y por tanto difícil de degradar y obtener el perfil proteómico.

Nuestros resultados indican que es bastante factible incorporar MALDI-TOF MS para la identificación rutinaria de micobacterias en el flujo de trabajo del laboratorio de microbiología clínica. Con algunas excepciones señaladas anteriormente, las identificaciones eran exactas a nivel de género y de especie con un score menor al que propone el fabricante (Bruker Daltonics) para la identificación segura a nivel de género y a nivel de especie.

En resumen, creemos que el uso de MALDI-TOF MS podría considerarse como otra opción válida para la identificación rutinaria de colonias aisladas de especies de *Mycobacterium* con puntos de corte menos restrictivos que los del fabricante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ashford DA, Whitney E, Raghunathan P, Cosivi O. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Rev Sci Tech*. 2001 Apr;20(1):325-37.
- Caminero Luna JA. Micobacterias atípicas. *BSCP Can Ped*. 2001; 25 - nº2.
- Alcaide F, Esteban J, González J, Palacios J. Micobacterias. *Protocolo SEIMC; 2ªed Madrid(9ª):1-93*.
- Lotz A, Ferroni A, Beretti JL, Dauphin B, Carbone E, Guet-Revillet H, et al. Rapid identification of mycobacterial whole cells in solid and liquid culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2010 Dec;48(12):4481-6.
- Claydon MA, Davey SN, Edward-Jones V, Gordon DB. The rapid identification of intact microorganisms using mass spectrometry. *Nat. Biotechnol*. 1996;14:1584-1586.
- Pignone M, Greth KM, Cooper J, Emerson D, Tang J. Identification of mycobacteria by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol*. 2006;44:1963-1970.
- Hettick JM, Kashon ML, Slaven JE, Ma Y, Simpson JP, Siegel PD, et al. Discrimination of intact mycobacteria at the strain level: a combined MALDI-TOF MS and biostatistical analysis. *Proteomics*. 2006 Dec;6(24):6416-25.
- Shitikov E, Ilna E, Chernousova L, Borovskaya A, Rukin I, Afanas'ev M, et al. Mass spectrometry based methods for the discrimination and typing of mycobacteria. *Infect Genet Evol*. 2012 Jun;12(4):838-45.
- Bille E, Dauphin B, Leto J, Bougnoux ME, Beretti JL, Lotz A, et al. MALDI-TOF MS Andromas strategy for the routine identification of bacteria, mycobacteria, yeasts, *Aspergillus* spp. and positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Nov;18(11):1117-25.
- El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One*. 2011;6(9):e24720.
- Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1790-4.
- March GA, Eiros JM. Impacto de la metodología MALDI-TOF en la identificación clínica de agentes infecciosos. *Rev Electron J Biomed*. 2012;1:60-65.
- Demirev PA, Ho YP, et al. Microorganism identification by mass spectrometry and protein database searches. *Anal Chem*. 1999; 71(14): 2732-2738. 22.
- Keys CJ, Dare DJ, et al. Compilation of a MALDI-TOF mass spectral database for the rapid screening and characterisation of bacteria implicated in human infectious diseases. *Infect Genet Evol*. 2004;4(3): 221-242
- Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 15;49(4):543-51.
- Welker M, Moore ER. Applications of whole-cell matrix-assisted laserdesorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in systematic microbiology. *Syst Appl Microbiol*. 2011 Feb;34(1):2-11.

## “*Aerococcus urinae*”: un patógeno poco frecuente en infecciones del tracto urinario, asociado a pacientes con patología urinaria subyacente

*Aerococcus urinae*: a rare pathogen in urinary tract infections, associated with patients with underlying urinary pathology

Pérez S., Recio JL, Peña A., Cabrera JL., Chueca N., García F.  
*Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio. Granada*

### Resumen

**Introducción:** *Aerococcus urinae* es un patógeno urinario poco frecuente que ha sido asociado en la bibliografía a pacientes en la tercera edad, con patología urinaria subyacente. La mala identificación mediante pruebas bioquímicas convencionales, su baja tasa de aislamiento y la similar morfología con otros microorganismos considerados como flora normal en el tracto urinario, hacen de este microorganismo un gran desconocido.

El objetivo de este trabajo fue determinar la implicación clínica de *Aerococcus urinae* en pacientes con infección urinaria, estudiando la relación existente descrita en la bibliografía con pacientes en la tercera edad, con patología urinaria subyacente. Asimismo, debido a su infradiagnóstico en infección urinaria (ITU), se evaluó la utilidad de la espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker) como modelo diagnóstico confiable en el laboratorio de microbiología.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con infección urinaria desde mayo a septiembre de 2014. Se estudiaron los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos frecuentemente utilizados en infección urinaria. Se registraron los datos clínicos más importantes de los pacientes con un recuento positivo para *A. urinae*. **Resultados:** De las 9261 muestras de orina analizadas, 1513 muestras resultaron tener un recuento mayor a 100.000 UFC/mL. *A. urinae* fue aislado en 3 casos, y la identificación por MALDI-TOF fue fiable a nivel de género y especie (score  $\geq 2$ ), siendo contrastada mediante secuenciación ARNr 16S. Todos los pacientes que desarrollaron infección urinaria por *A. urinae*, fueron pacientes en la tercera edad con una patología subyacente, siendo en todos los casos este microorganismo resistente a trimetropim/sulfametoxazol.

**Conclusiones:** La implicación de *A. urinae* como patógeno urinario, en pacientes con patología urinaria de base, la dificultad en su diagnóstico, y la alta tasa de resistencia de este microorganismo a trimetropim/sulfametoxazol, hacen recomendable establecer una especial atención en los métodos diagnósticos utilizados.

### Abstract

**Introduction:** *Aerococcus urinae* is an uncommon urinary tract pathogen that has been associated in the literature for older patients with underlying urinary pathology. Misidentification by conventional biochemical tests, their low rate of isolation and similar morphology to other microorganisms considered as normal flora in the urinary tract, makes this organism a great unknown.

The aim of this investigation is to determine the implication of *Aerococcus urinae* as the cause of urinary tract infections, studying the relationship described in literature in elderly patients with underlying urinary pathology.

**Material and methods:** A prospective study on patients with urinary infection, from May to September 2014 was performed. Urine-cultures with a significant bacteria and suspicious of *A. urinae*, were identified by means of MALDI-TOF system, and contrasted with ARNr 16S sequencing. Profiles of antimicrobial susceptibility frequently used in urinary tract infection were studied. Clinical data for patients with positive urine cultures for *A. urinae* were registered.

**Result:** 9261 urine samples were analyzed, 1513 samples had counts greater than 100,000 CFU / mL. *A. urinae* was isolated in 3 cases, and identification by MALDI-TOF was reliable genus and species level (score  $\geq 2$ ), being proven by sequencing 16S rRNA. All patients who developed urinary infection by *A. urinae* were elderly patients with underlying pathology, and this microorganism resistant to trimethoprim / sulfamethoxazole.

**Conclusions:** The *A. urinae* overt implication as urinary pathogen, the high rate of resistance of this organism to trimethoprim / sulfamethoxazole, and its difficulty to diagnose, urge to pay special attention to the diagnostic methods applied.

**Palabras clave:** Infección del tracto urinario, patología urinaria subyacente, *aerococcus urinae*, trimetropim-sulfametoxazol, MALDI-TOF

**Keywords:** Urinary tract infection, underlying urinary pathology, *aerococcus urinae*, difficult diagnose, trimetropim-sulfamethoxazole, MALDI-TOF

## INTRODUCCIÓN

La implementación de la espectrometría de masas MS MALDI-TOF® Autoflex III (Bruker Daltonics) (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) en el diagnóstico etiológico en el laboratorio de microbiología, ha permitido la identificación de nuevos microorganismos de difícil diagnóstico a través de métodos tradicionales. Este es el caso de *Aerococcus urinae* (1), microorganismo que se ha relacionado con bacteriemia, endocarditis, infección urinaria, pielonefritis, meningitis, infección de piel y partes blandas, espondilodiscitis, linfadenitis, artritis y peritonitis. Actualmente este género engloba a 8 especies diferentes; *Aerococcus viridans*, *A. urinaeequi*, *A. christensenii*, *A. urinaehominis*, *A. sanguinicola*, *A. suis*, *A. vaginalis* y *A. urinae*, siendo esta la principal especie causante de ITU.

La identificación clásica, mediante sistemas convencionales basados en características bioquímicas, es a menudo errónea (2,3), por lo que probablemente este microorganismo, causante de diferentes infecciones en el ser humano, se pueda estar infradiagnosticando.

Por todo ello, el objetivo de este estudio se centro en demostrar la implicación clínica real de *A. urinae* como agente causante de infección urinaria a través de la espectrometría de masas MALDI-TOF, la técnica permite la detección del tiempo de vuelo mediante un detector de iones TOF (Time-Of-Flight) para las diferentes biomoléculas del microorganismo. La ionización producida por la irradiación de un laser pulsado sobre estas biomoléculas permite medir el tiempo de vuelo generándose un espectro representado como la intensidad de los iones frente a la relación masa/carga ( $m/z$ ) que es comparado con una amplia librería de espectros de referencia generados para otros microorganismos. Se obtiene un score de identificación de 0 a 3 en función de la fiabilidad en la identificación obtenida (identificación fiable a nivel de género y especie score  $\geq 2$ , identificación fiable únicamente a nivel de género score de 1.7 a 1.9, identificación no fiable score  $<1.7$ ). Asimismo, la identificación fue comparada con otras técnicas de diagnóstico clásico que utilizan pruebas bioquímicas, como Api 20 Strep® (Biomérieux) o WIDER® (Soria Melguizo). La lectura automatizada mediante el sistema WIDER utiliza para la identificación de microorganismos e interpretación de la sensibilidad antibiótica, un analizador de imágenes por visión artificial. Los paneles para lectura automática incorporan diferentes pruebas bioquímicas en diferentes pocillos y distintas concentraciones de diferentes antibióticos para el estudio de la concentración mínima inhibitoria (CMI). La identificación utiliza pruebas convencionales y cromogénicas modificadas y se basa en la detección de cambios de PH, utilización de sustratos y crecimiento en presencia de agentes antimicrobianos después de 16-48 horas de incubación a 35°C.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron de forma prospectiva, todas las orinas recibidas en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada (España), desde Mayo a Septiembre de 2014. En este periodo se analizaron 9261 muestras de orina, a las cuales se le solicitaba la realización de urocultivo. Inicialmente se realizó un screening de orina basado en citometría de flujo mediante el sistema UF1000i, para el recuento de leucocitos, bacterias y levaduras en orina. Todas las muestras que resultaron positivas para cualquiera de estos parámetros fueron inoculadas en agar sangre (AS) y agar MacConkey y se incubaron a 37°C durante 18-24 horas, para posterior recuento.

Todos los aislamientos con un recuento mayor a 100.000 UFC/mL, en las que se aislaba una colonia alfa-hemolítica en cultivo puro, se sometieron a identificación directa de la colonia, por espectrometría de masas MALDI-TOF, añadiéndose 1µl de matriz (ácido-alfa-ciano-4-hidroxibenzóico) para la realización de una lectura automatizada en el sistema MALDI-TOF, el cual posee un software (FlexAnalysis Biotyper 3.3), para el análisis de los diferentes espectros (perfiles proteínicos con rango de masas de 100-1000 Da). Asimismo, los aislados fueron contrastados con secuenciación ARNr 16S. Además, todas las muestras en las que fue aislado *A. urinae*, fueron identificadas de forma paralela a nivel de especie mediante WIDER y Api 20 Strep®.

El perfil de sensibilidad a antimicrobianos se realizó mediante E-Test en Müller-Hinton (MH), utilizando un inóculo de 0.5 McF.

A todos los pacientes diagnosticados clínicamente con infección urinaria por *A. urinae* se les registraron los siguientes datos clínicos: edad, sexo, antecedentes generales, presencia de patología urinaria subyacente, síndrome miccional, leucocitos y nitritos en orina, tratamiento antibiótico y evolución clínica.

## RESULTADOS

De las 9261 muestras de orina analizadas, 1513 muestras resultaron tener un recuento mayor a 100.000 UFC/mL. *A. urinae* fue aislado en 3 casos. La colonia fue identificada en todos los casos mediante Api 20 Strep® como *Aerococcus viridans* tipo 2, mientras que mediante el sistema Wider® se identificó como *Streptococcus anginosus*. La identificación mediante espectrometría de masas MALDI-TOF como *A. urinae* fue contrastada con secuenciación ARNr 16S en todos los casos.

Los datos clínicos quedan reflejados en la tabla 1. Todos los pacientes mostraron una evolución clínica favorable, al tratamiento.

Caso clínico	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (Años)	62	77	78
Sexo (V/M)	V	V	M
Cuadro clínico (P/NP)			
Síndrome miccional	P	P	p
Patología urinaria subyacente	P( a)	P(b)	P( c)
Patología cardiovascular	P(d)	P(e)	P(f)
Nº Leucocitos/ $\mu$ L	965	102	60.7
Nitritos(POS/NEG)	NEG	NEG	NEG
Nº Bacterias/ $\mu$ L	11231.7	42131.2	32123.2
CMI(mg/L)			
Penicilina	<0.016	<0.016	<0.016
Fosfomicina	3	8	3
Trimetropim-Sulfametoxazol	>32	>32	>32
Gentamicina	3	4	3
Ciprofloxacina	1	3	1
Tratamiento antibiótico	FOS	AMX/CLAV	CIP

V: Varón; M: Mujer; P: Presencia; NP: No presencia; POS: Positivo; NEG: Negativo; R: Resistente; S: Sensible; AMX/CLAV: Amoxicilina-Clavulánico; FOS: Fosfomicina; CIP: Ciprofloxacina; ND: No descrito; (a): Estenosis uretral; (b): Hiperplasia benigna de próstata; (c): Pérdida del control vesical; (d): Hipertensión arterial; (e): Hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva que desencadena en ictus; (f): Cardiopatía hipertensiva.

Tabla 1. Resumen de los 3 casos con urocultivo con recuento positivo para *Aerococcus urinae*.

## DISCUSIÓN

La implicación de *A. urinae* como agente causante de ITUs (2,4,5,6,7), está ampliamente referida en la literatura. Sin embargo, se ha asociado a una baja prevalencia, y los estudios muestran que *A. urinae* presenta una tasa de aislamiento de todas las muestras enviadas al laboratorio que varía entre un 0.25 – 0.8 %<sup>8</sup>, hecho que con mucha probabilidad se deba a un infradiagnóstico microbiológico, ya que la utilización de técnicas clásicas basadas en características bioquímicas no son siempre concluyentes (2,3).

Resulta cuanto menos llamativa, la relación etiológica de *A. urinae* reflejada en la bibliografía con pacientes en la tercera edad, que a su vez, presentan con gran frecuencia cuadros hipertensivos con una patología urinaria subyacente (2,4,5,6,9,10). En nuestro estudio todos nuestros pacientes eran pacientes en la tercera edad y presentaban una patología urinaria subyacente. Recientemente ha sido demostrada la implicación de *A. urinae* en la formación de biopelículas en sangre (11), hecho que pone de manifiesto en estos pacientes un posible riesgo de endocarditis infecciosa.

Aunque actualmente no existe un comité que establezca puntos de corte de sensibilidad antibiótica para *A. urinae*, ésta debe inferirse utilizando puntos de corte establecidos para estreptococos del grupo viridans (12). *A. urinae* se considera con alta frecuencia sensible a penicilina en concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) inferiores a 0.25 mg/L y todos nuestros aislados tuvieron una CMI inferior a 0.16 mg/L. Asimismo, como ocurre en el caso de los estreptococos del grupo viridans, el uso de un aminoglucósido en monoterapia, para tratar a especies de este género, es poco efectivo. Sin embargo, el uso combinado con un  $\beta$ -lactámico, en cepas con bajos niveles de resistencia a gentamicina (CMI < 128 mg/L) aumenta su actividad, debido a la acción sinérgica de ambos (13). En todos nuestros aislados existió una resistencia de bajo nivel a gentamicina (1-3 mg/L). Otros antibióticos como la fosfomicina, utilizada con frecuencia en las infecciones del tracto urinario, demostraron ser efectivos. Nuestros aislados tuvieron un bajo nivel de resistencia a fosfomicina (CMI entre 3-8 mg/L), estando descrita en la bibliografía una CMI<sub>90</sub> de todos los aislados de *A. urinae* en torno a 32 mg/L, utilizando como punto de corte el establecido para enterobacterias (debido a la inexistencia de puntos de corte para estreptococos del grupo viridans)(14). En consonancia con otros estudios publicados, *A. urinae* presentó una alta resistencia a fluoroquinolonas, todos nuestros aislados tuvieron una CMI por encima de 1 (1-3 mg/L), siendo sensible con CMIs inferiores a 0.5 mg/L<sup>12</sup>. Un tratamiento antibiótico alternativo en pacientes alérgicos a penicilinas o a fluoroquinolonas, como trimetropim-sulfametoxazol, recomendado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas para cistitis o pielonefritis (15), podría desencadenar con alta probabilidad un fracaso terapéutico. *A. urinae* presenta con gran frecuencia resistencia a éste antibiótico. *A. urinae* presentó una CMI por encima del límite de detección de resistencia mediante E-Test (CMI > 32 mg/L) en todos nuestros aislados. Por consiguiente, la amoxicilina o fosfomicina como terapia alternativa (12) serían antibióticos adecuados en el tratamiento de las infecciones urinarias por *A. urinae*.

En nuestro estudio destacamos la mala identificación bioquímica a nivel de especie realizada por el sistema API 20 Strep<sup>®</sup>, mediante el cual todos los aislamientos confirmados como *A. urinae* se clasificaron como *Aerococcus viridans* tipo 2, o los sistemas automatizados tipo Wider<sup>®</sup> que lo identifican como *Streptococcus anginosus*. Ninguno de estos sistemas contemplaba codificación numérica para la identificación de *A. urinae*. Debido a ello, recomendamos que, tras una sospecha de aislamiento se realice una tinción de Gram, pues a diferencia de otros Estreptococos del grupo viridans, *A. urinae* conforma agregados en tétradas. Para una identificación final más exhaustiva a nivel de especie existen pruebas bioquímicas diferenciales de *A. urinae* descritas en la bibliografía, *A. urinae* es LAP positivo y PYR negativo, siendo estas dos pruebas bioquímicas claves en

el diagnóstico diferencial con otros Estreptococos alfa-hemolíticos como *A. viridans* tipo 2 o *S. anginosus*.

La baja prevalencia que se ha descrito para este microorganismo puede también deberse a que, a su vez *A. urinae* guarda una gran similitud en el diagnóstico a primera vista con otras colonias consideradas microbiota habitual del tracto genitourinario, por lo que subrayamos que su identificación podría estar siendo subestimada en la mayor parte de los laboratorios de microbiología clínica.

Existen técnicas de identificación de microorganismos cada vez más potentes, como la espectrometría de masas MALDI-TOF, avaladas en la bibliografía<sup>8</sup> por ser herramientas eficaces en la identificación rápida si se trata de microorganismos de difícil diagnóstico. Actualmente, la espectrometría de masas MALDI-TOF esta teniendo cada vez una mayor presencia en el diagnóstico microbiológico de rutina en hospitales de referencia, debido a su gran rapidez, sensibilidad y especificidad. En nuestro estudio todos nuestros aislados fueron filiados de manera correcta mediante ésta técnica, con un score de identificación > de 2 y confirmados como *A. urinae* mediante PCR.

## CONCLUSIONES

En resumen, presentamos la primera serie descrita de 3 casos clínicos de infección urinaria por *A. urinae* en España, presentando una prevalencia del 0,001%. Creemos que pese a su baja tasa de aislamiento, se deben extremar las precauciones para no subestimar la presencia de este microorganismo como agente causante de ITU, y recomendamos la tecnología MALDI-TOF como la mejor herramienta para su identificación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Christensen JJ, Korner B, Casals JB, Pringler N. *Aerococcus*-like organisms: use of antibiograms for diagnostic and taxonomic purposes. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:253-8.
- Cattoir V, Kobal A, Legrand P. *Aerococcus urinae* and *Aerococcus sanguinicola*, two frequently misidentified uropathogens. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42:775-80.
- Grude N, Jenkins A, Tveten Y, Kristiansen B-E. Identification of *Aerococcus urinae* in urine samples. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9:976-9.
- Schuur PM, Kasteren ME, Sabbe L, Vos MC, Janssens MM, Buiting AG. Urinary tract infections with *Aerococcus urinae* in the south of The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997; 16:871-5.
- Sierra-Hoffman M, Watkins K, Jinadatha C, Fader R, Carpenter JL. Clinical significance of *Aerococcus urinae*: a retrospective review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 53:289-92.
- Shelton-Dodge K, Vetter EA, Kohner PC, Nyre LM, Patel R. Clinical significance and antimicrobial susceptibilities of *Aerococcus sanguinicola* and *Aerococcus urinae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70:448-51.
- Murray TS, Muldrew KL, Finkelstein R, Hampton L, Edberg SC, Cappello M. Acute pyelonephritis caused by *Aerococcus urinae* in a 12-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 ; 27:760-2.
- Rasmussen M. *Aerococci* and *aerococcal* infections. *J Infect.* 2013; 66: 467-74.
- Christensen JJ, Vibits H, Ursing J, Korner B. *Aerococcus*-

- like organism, a newly recognized potential urinary tract pathogen. *J Clin Microbiol.* 1991; 29:1049–53.
10. Christensen JJ, Korner B, Kjaergaard H. *Aerococcus*-like organism--an unnoticed urinary tract pathogen. *APMIS.* 1989; 97:539–46.
  11. Shannon O, Mörgelin M, Rasmussen M. Platelet activation and biofilm formation by *Aerococcus* *urinae*, an endocarditis-causing pathogen. *Infect Immun.* 2010; 78:4268–75.
  12. Rasmussen, M. *Aerococcus*: an increasingly acknowledged human pathogen. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. doi:10.1016/j.cmi.2015.09.026.
  13. Skov, R., Christensen, J. J., Korner, B., Frimodt-Møller, N. & Espersen, F. In vitro antimicrobial susceptibility of *Aerococcus* *urinae* to 14 antibiotics, and time-kill curves for penicillin, gentamicin and vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 48:653–658
  14. Hirzel, C. et al. In vitro susceptibility of *Aerococcus* *urinae* isolates to antibiotics used for uncomplicated urinary tract infection. *J. Infect.* 2015; 71:395–397
  15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE . International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103–120.

## Percepción de los estudiantes de medicina españoles ante la expectativa de emigrar al extranjero. Papel de la universidad y de los congresos científicos

Perception of Spanish medical students with regard to working abroad. The role of the university and scientific conferences

Mario Rivera Izquierdo, Verónica Serrano Zamora, Laura Hidalgo Manchado, Elena de Mota Dengra, Pedro Javier Tapia Fernández, José Manuel Sánchez Moreno, Antonio Jesús Láinez Ramos, Sol Mochón Benguigui, Clara Marín Carballo

Academia de Alumnos Internos, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

### Resumen

**Objetivos:** Los estudiantes de medicina de las universidades españolas que muestran interés por la investigación tienden a querer desarrollar su carrera en el extranjero o a percibir que en otros países es más sencillo investigar que en España. El objetivo de nuestro estudio es evaluar aquellos parámetros que influyen en esta percepción.

**Métodos:** Realizamos una encuesta con 15 ítems, recogiendo la "experiencia en investigación", "opinión sobre el papel de la universidad e instituciones", "interés y conocimiento en investigación", "percepción sobre emigrar al extranjero" y "opinión acerca de los congresos científicos de estudiantes", que fue rellenada por 288 estudiantes de diversas facultades de medicina de España. Realizamos un análisis estadístico mediante tests de correlación de Pearson y test T de Student.

**Resultados:** Los principales resultados de nuestro estudio muestran que los estudiantes con mayor interés y conocimiento en investigación poseen una mayor predisposición a emigrar al extranjero. Asimismo, estos estudiantes tienen una peor opinión acerca de las facilidades que la universidad y entidades públicas destinan en España a ello, teniendo sin embargo una mejor opinión sobre la utilidad de los congresos científicos y experiencias de investigación activas en el extranjero.

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere que las universidades españolas deberían centrar sus esfuerzos en ofrecer a los estudiantes de medicina posibilidades para iniciarse de manera activa y útil en la investigación. Congresos científicos de estudiantes, así como programas universitarios de acceso a la investigación parecen ser las opciones preferidas para evitar esta migración de los talentos científicos médicos de nuestro país.

### Abstract

**Objectives:** Medical students interested in research tend to show a greater predisposition on developing their professional career abroad. They also perceive that developing research in other countries is easier than in Spain. This study is aimed at assessing the parameters that affect this perception.

**Methods:** 288 students from various Spanish medical schools completed a questionnaire consisting of 15 questions. This questionnaire assessed "experience in research", "opinion on the university role in research initiation", "interest in and knowledge on scientific research", "perception of emigrating abroad", and "opinion on scientific conferences for students". Pearson correlation analysis and Student's t-tests were applied.

**Results:** Students with greater interest in and knowledge on research presented an increased predisposition on studying abroad and showed a negative opinion on the facilities provided by the Universities and public institutions in Spain. In contrast, they think that scientific conferences are useful and have a good opinion on active research experiences abroad.

**Conclusions:** Our study suggests that Spanish Universities should concentrate their efforts in order to introduce Medical students to research in an active and useful manner. Scientific conferences for students as well as research access programmes seem to be the preferred options to avoid the emigration of Spanish scientific talents.

*Palabras clave:* Estudiantes de medicina, migración, iniciación a la investigación, universidad, programas de investigación

*Keywords:* Medical graduates, migration, initiation in research, university, research programs

## INTRODUCCIÓN

Para producir conocimiento y adquirir aprendizaje permanente se necesita tener capacidad para la investigación (1). Por ello, algunos autores consideran fundamental que las universidades estimulen dicha capacidad en sus estudiantes (2,3).

Esto es especialmente importante en las carreras biomédicas. Los recursos destinados a la investigación biomédica en España aun están muy por debajo de otros países de nuestro entorno (4). A partir de 1992 se produjo un estancamiento de la inversión en I+D (5), lo que hace necesaria la búsqueda de métodos específicos para promover la investigación biomédica, como por ejemplo los llevados a cabo en el Hospital Clínico de Barcelona (6).

Sin embargo, las iniciativas universitarias dirigidas a estudiantes de pregrado son escasas, centrándose especialmente en la metodología. A pesar de este inconveniente, los estudiantes presentan actitudes positivas hacia la investigación, que se evidencian en el desarrollo de trabajos, participación en congresos y actividades relacionadas.

En una Universidad de Pakistán, el porcentaje de estudiantes que se consideran capacitados al final de su formación para realizar lectura crítica o redactar un manuscrito sin asistencia, es baja (7). Según otro estudio realizado en Lima, para hacer una búsqueda en investigación los estudiantes usan Google y buscadores similares más frecuentemente que bases de datos como Pubmed, Scielo o Cochrane (8).

Con respecto a España, un estudio de la Universidad Complutense de Madrid revela que los estudiantes piensan que existe un escaso fomento de la investigación (9). Todo esto deriva en la necesidad del estudiante de aprender de manera autodidacta, debido a la falta de incentivos (7).

Así, el estudiante goza de una actitud positiva hacia la investigación, pero exigua formación universitaria y escasas oportunidades. Esto puede provocar una auténtica «fuga de cerebros», que se define como la emigración de profesionales y científicos a otras naciones, impulsados principalmente por la falta de oportunidades en sus áreas de investigación o por motivos económicos.

Un estudio de la Universidad a Distancia de Madrid y el Centro de Estudios Financieros revela que más del 70% de los jóvenes investigadores españoles tiene «altas posibilidades» de abandonar el país (10). Es necesario evitar esta situación, aplicando medidas específicas como el diseño de una estructura curricular que fomente el desarrollo de actividades de investigación desde un enfoque multidisciplinar (11).

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Fundación San Patricio han creado el programa INVESTIGA I+D+I que intenta fomentar en los estudiantes el espíritu investigador e innovador, enseñarles a llevar a cabo proyectos de investigación y permite además colaborar de forma presencial en un centro de investigación madrileño (12). Además de programas de iniciación activa a la investigación, es de vital importancia fomentar el papel educativo de las revistas médicas, que han tenido un desarrollo escaso en la enseñanza de pregrado (13).

En cualquiera de los casos, ninguna de estas estrategias se está siguiendo de manera pormenorizada en las universidades españolas, y la percepción de una mayor facilidad para investigar en el extranjero es casi la norma en el colectivo estudiantil. Sin embargo, no hemos encontrado estudios que analicen esta situación a fondo para estudiar las posibles soluciones que aborden este problema.

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la predisposición de los estudiantes de medicina españoles a irse al extranjero en relación con su interés por la investigación y analizar los factores que influyen de manera positiva y negativa en dicha percepción.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño, ámbito y población de estudio*

Se trata de un estudio descriptivo transversal con un ámbito de estudio constituido por los estudiantes de medicina de universidades españolas. La población de estudio se circunscribe a los estudiantes de medicina de España que tienen algún interés por la investigación. La muestra de este estudio la han conformado los asistentes al I Congreso de Estudiantes de Investigación Biosanitaria (I CEIBS) celebrado en marzo de 2015 en Granada (España). Los criterios de inclusión en el estudio fueron dos: la asistencia al congreso y estar matriculados en la licenciatura o grado en medicina durante el curso 2014-15. Se invitó a los estudiantes de medicina que acudieron voluntariamente al congreso a rellenar un cuestionario.

### *Recogida de datos*

Se realizó un cuestionario a cada sujeto con 15 ítems, habiéndose diseñado el mismo con criterios de coherencia y validez interna (anexo 1). Cinco de estas preguntas ofrecían una respuesta dicotómica (Sí/No) y las diez restantes una escala Likert, con valores comprendidos entre el 1 y el 5 en la cual el 1 correspondía a «totalmente en desacuerdo o nada» y el 5 a «totalmente de acuerdo o mucho». Dichos ítems responden a aspectos relacionados con la iniciación a la investigación divididos en cinco bloques: experiencia en investigación (preguntas 1 a 3), interés y conocimiento en investigación (preguntas 4 a 7), opinión sobre el papel de la universidad (preguntas 8 a 9), opinión sobre el papel de las instituciones (preguntas 10 a 11), percepción sobre el desarrollo profesional en el extranjero (preguntas 12 a 14), y apreciación sobre la utilidad de congresos de estudiantes (pregunta 15). Además, se recogieron las variables sociodemográficas correspondientes a edad, sexo, curso académico actual y universidad de origen.

### *Análisis estadístico*

Se aplicó el test T de Student y el test de correlación de Pearson comparando las respuestas de los estudiantes de diferentes cursos y facultades. Para realizar un análisis comparativo de las respuestas de los estudiantes a lo largo de la carrera, fueron separados en dos grupos, los de cursos avanzados (4º, 5º y 6º) y los de cursos iniciales (1º, 2º y 3º). Asimismo, se llevó a cabo un análisis de todas las variables de agrupación (edad, sexo, curso, participación activa en algún proyecto de investigación y haber tenido alguna experiencia académica en el extranjero) con respecto a las respuestas en escala (1-5) de la encuesta. Realizamos todo el análisis de datos usando el programa SPSS Statistics versión 2.0 (Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España).

### *Consideraciones éticas*

Los datos y resultados obtenidos se mantuvieron siempre en confidencialidad y se dio a los participantes, desde el primer momento, la información completa de los objetivos del estudio, preservando la voluntariedad de participación en el mismo.

## RESULTADOS

Tras la obtención de las encuestas, solo consideramos para el estudio aquellas que estaban totalmente completas, desechando las que no habían sido rellenadas en su totalidad. El proceso de obtención de las encuestas queda reflejado en el diagrama de flujo (figura 1).

Así, obtuvimos un volumen final de 288 encuestas, correspondientes a estudiantes de medicina de 9 universidades españolas (Granada, Valladolid, Valencia, Sevilla, Cádiz, Córdoba, Complutense de Madrid, Santiago y Salamanca). De ellos, 158 eran de cursos avanzados (4º, 5º y 6º) mientras que 130 eran de cursos iniciales (1º, 2º y 3º).

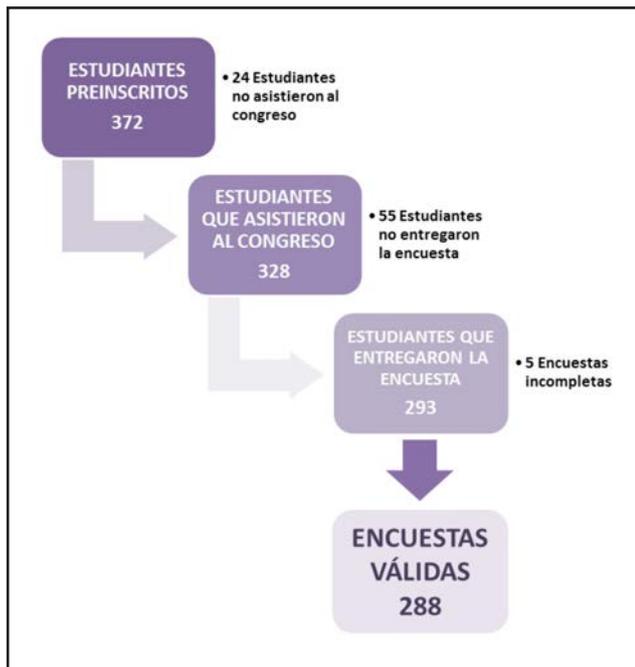


Figura 1. Diagrama de flujo de obtención de las encuestas definitivas.

La muestra de nuestro estudio estuvo compuesta por 106 varones (36,8%) y 182 mujeres (63,2%). De todos ellos, 50 eran de primer curso (17,4%), 34 de segundo (11,8%), 40 de tercero (13,9%), 102 de cuarto (35,4%), 37 de quinto (12,8%) y 25 de sexto (8,7%). Además, el 72,2% de los estudiantes no había tenido ninguna experiencia académica en el extranjero frente al 27,8% de los asistentes que sí afirmaron haber vivido dicha experiencia.

En la tabla 1 presentamos una descriptiva general de los resultados, ofreciendo la frecuencia absoluta y la media del total de los ítems evaluados en el cuestionario.

Pregunta	1 / Sí		2 / No		3		4		5	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
P1	49	17,01	239	82,99						
P2	186	64,58	102	35,42						
P3	257	89,23	31	10,76						
P4	4	1,39	38	13,2	100	34,72	99	34,38	47	16,32
P5	36	12,50	134	46,53	93	32,29	22	7,64	3	1,04
P6	0	0	6	2,08	44	15,28	140	48,61	98	34,03
P7	34	11,80	104	36,11	113	39,24	31	10,76	6	2,08
P8	48	16,67	120	41,67	78	27,08	37	12,85	5	1,74
P9	45	15,63	105	36,46	104	36,11	27	9,38	7	2,43
P10	124	43,06	108	37,50	48	16,67	7	2,43	1	0,35
P11	25	8,69	84	29,17	121	42,01	51	17,71	7	2,43
P12	0	0	7	2,43	52	18,06	154	53,47	75	26,04
P13	80	27,78	208	72,22						
P14	6	2,08	16	5,56	66	22,92	96	33,33	104	36,11
P15	0	0	8	2,78	27	9,38	116	40,28	137	47,57

Tabla 1. Descriptiva general de los resultados. La tabla muestra los resultados principales obtenidos tras el análisis estadístico de los quince ítems del cuestionario (P1-P15).

#### Asociación entre los ítems

Encontramos correlaciones directas entre el interés ( $p=0.05$ ,  $r=16,5$ ) y el conocimiento ( $p=0.026$ ,  $r=13.3$ ) de la investigación clínica con la percepción de que en el extranjero es más sencillo desarrollar una carrera investigadora. Asimismo, existe correlación entre esta percepción y una mejor consideración sobre los fondos de instituciones privadas destinados a la iniciación a la investigación ( $p<0.001$  y  $r=33.2$ ), la predisposición a trabajar en el extranjero ( $p<0.001$  y  $r=22.6$ ) y la opinión sobre la utilidad de los congresos de estudiantes ( $p<0.001$  y  $r=22.2$ ).

Por otro lado existe una correlación directa entre la mayor predisposición a emprender una carrera profesional en el extranjero y un mayor interés en investigación básica ( $p=0.01$ ,  $r=19,4$ ) y clínica ( $p<0.001$  y  $r=23,1$ ). Sin embargo, observamos una correlación inversa entre dicha predisposición y la opinión sobre la aportación económica de las instituciones públicas a la iniciación a la investigación ( $p=0.012$  y  $r=-15$ ).

Otras correlaciones encontradas muestran asociación directa entre el interés en investigación básica ( $p<0.001$  y  $r=23.5$ ) y clínica ( $p<0.001$  y  $r=31,5$ ) con la utilidad percibida de los congresos de estudiantes.

#### Factores asociados a la iniciación a la investigación

Los estudiantes de cursos iniciales tienen mayor interés en la investigación básica ( $p=0.001$ ) y clínica ( $p=0.031$ ) a pesar de tener menor conocimiento de ambas materias ( $p=0.007$  y  $p=0.002$ ). Asimismo, los estudiantes de cursos avanzados tienen peor opinión sobre la información que las universidades dedican a la iniciación en la investigación ( $p=0.014$ ), y acerca de los fondos que destinan los organismos públicos ( $p=0.021$ ) que los estudiantes más jóvenes y, sin embargo, no existen tales diferencias respecto a los fondos destinados por empresas privadas (figura 2).

También se detectó que aquellos estudiantes que han formado parte activamente de un proyecto de investigación tienen mayor interés en dedicarse a la misma durante el grado de medicina ( $p<0.001$ ) y tras finalizar el mismo ( $p<0.001$ ).

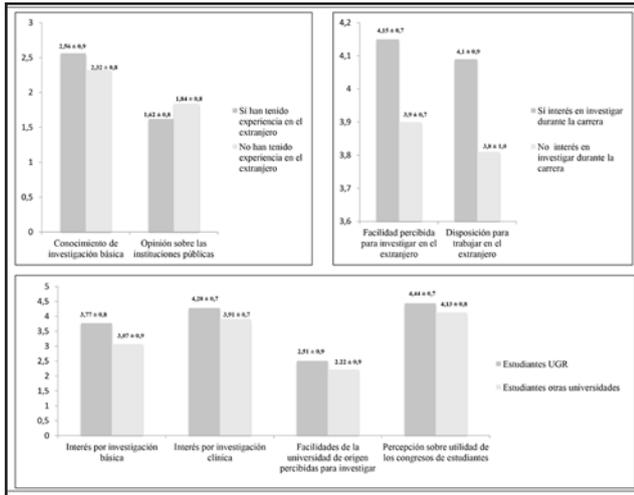


Figura 2. Resumen gráfico de los principales resultados al comparar a los estudiantes en función de los ítems «experiencia académica en el extranjero», «interés en investigar durante la carrera» y «universidad de origen». Sobre cada ítem, se detalla la media y desviación típica (n±s).

Asimismo, los estudiantes que están interesados en realizar alguna actividad de investigación durante su periodo académico consideran que en el extranjero es más sencillo desarrollar una carrera investigadora ( $p=0.005$ ) y estarían más dispuestos, valorando pros y contras, a emprender una carrera fuera de España ( $p=0.022$ ).

Finalmente, los estudiantes de la Universidad de Granada tienen mayor interés por la investigación básica ( $p<0.001$ ) y clínica ( $p<0.001$ ), consideran que su universidad facilita más la información sobre cómo iniciarse en la investigación ( $p=0.015$ ), y creen que los congresos científicos específicos para estudiantes les ayudan más a tener conocimientos, motivación y herramientas para iniciarse en la investigación ( $p=0.001$ ) que los estudiantes del resto de universidades. Los principales resultados comentados quedan resumidos en la figura 2.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los estudiantes con más interés y conocimiento en investigación perciben que es más sencillo desarrollar una carrera investigadora fuera de nuestro país y están más dispuestos a ello. Asimismo, consideran que las entidades privadas dedican más recursos para la iniciación a la investigación que las instituciones públicas, y tienen una opinión negativa sobre la información que su universidad les brinda.

La literatura científica sobre la predisposición a realizar una carrera de investigación en el extranjero es escasa o inexistente en nuestro país, lo cual refleja la necesidad de realizar más estudios que analicen estas cuestiones. El estudio realizado por Burgoyne et al. (14), resalta el desconocimiento de muchos estudiantes sobre los proyectos de investigación y oportunidades que tienen lugar en su propia universidad. Este estudio reforzaría nuestros resultados acerca de la opinión de los estudiantes de cursos avanzados sobre la falta de información que les proporciona la universidad para iniciarse en la investigación. Para Oliveira et al. (15), las principales razones por las que los estudiantes de medicina no se inician en la investigación son el desconocimiento de la labor investigadora, la falta de motivación del profesorado y los escasos incentivos. Así, de acuerdo con la encuesta de 2015 realizada por la revista Nature a estudiantes posgraduados de todo el mundo, solo un 18% consideran que sus instituciones académicas disponen de servicios útiles para orientar su futura carrera profesional (16).

Entre las ventajas de nuestro estudio destacamos el tamaño de muestra, suficiente para obtener resultados fiables, y la repre-

sentatividad de la misma en términos de edad y sexo de acuerdo con los datos ofrecidos por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España (en las titulaciones del ámbito de las Ciencias de la Salud, el 70.1% de los estudiantes tiene entre 18 y 25 años; en nuestra muestra el 71,2%). Como limitaciones podemos señalar que el cuestionario utilizado no ha sido evaluado en términos de validez y que nuestra muestra procede de un congreso de investigación que podría estar suponiendo un sesgo del voluntario.

Desde nuestra perspectiva, los resultados de nuestro estudio nos obligan a preguntarnos si los gobiernos e instituciones públicas españolas, incluidas las universidades, están haciendo todo lo posible por atraer a los jóvenes en cuya formación se invierten tantos recursos, más aún con la coyuntura de crisis económica que atraviesa España. En los últimos años la disminución de la financiación de los proyectos de investigación ha alcanzado el 38% (17). Ello trae consigo una menor contratación de investigadores y contratos más precarios, lo que desemboca en una menor confianza de los estudiantes en los fondos públicos y en la posibilidad de iniciar investigaciones en nuestro país.

El hecho de que los alumnos que perciben que es más fácil investigar en el extranjero consideren, de acuerdo con nuestro estudio, que los congresos de estudiantes son más útiles, nos induce a pensar que éstos podrían utilizarse como medio de divulgación de programas y becas de investigación, ofreciendo posibilidades al estudiante para desarrollar su labor investigadora antes y después de finalizar sus estudios de grado.

De acuerdo con nuestro estudio, los estudiantes de la Universidad de Granada presentan un mayor interés por la investigación, por los congresos de estudiantes y tienen mejor opinión sobre la información que su universidad les facilita para iniciarse en la investigación, en comparación con los estudiantes de otras universidades. La incorporación de asignaturas sobre formación en la investigación puede ser una de las razones de este hallazgo. El estudio realizado por Van Eik et al. (18), muestra cómo la implantación de competencias relacionadas con la investigación en el currículo de medicina ha desembocado en una gran producción científica durante la etapa académica.

Por todo ello, parece manifiesta la necesidad de aplicar medidas efectivas contra la diáspora de estudiantes de nuestras universidades dispuestos a investigar. En cualquier caso, se precisan más estudios para evaluar las causas que precipitan la predisposición de los estudiantes de medicina a emigrar al extranjero y para mejorar la implementación y difusión de los proyectos de investigación en nuestro país.

## CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio sugieren que las universidades españolas deberían centrar sus esfuerzos en ofrecer a los estudiantes de medicina posibilidades para iniciarse de manera activa y útil en la investigación, para luchar contra esa creciente predisposición a emigrar que tienen los estudiantes más interesados en investigar. Este problema, que no ha sido suficientemente estudiado, supone una pérdida económica e intelectual muy importante para el futuro de la investigación biomédica de nuestro país, y hemos de centrar nuestros esfuerzos en evaluar los factores que lo determinan para incidir en cambiarlos.

Los congresos científicos de estudiantes, así como programas universitarios de acceso activo a la investigación parecen ser las opciones preferidas, de acuerdo con nuestro estudio, para evitar esta migración de los talentos científicos médicos de nuestro país.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente al profesor Juan de Dios Luna del Castillo (departamento de bioestadística) y al profesor Juan José Jiménez Moleón (departamento de medicina

preventiva y epidemiología), por sus valiosos consejos, orientación y revisión del trabajo. Asimismo, a Archivos de Medicina Universitaria y a la Academia de Alumnos Internos por promover este trabajo y la investigación de los jóvenes estudiantes de medicina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miyahira-Arakaki Juan M. La investigación formativa y la formación para la investigación en el pregrado. *Rev Med Hered (Lima)*. 2009; 20(3): 119-22
- Rozman C. Reflexiones sobre la universidad en el ámbito biomédico. *Educación médica* 2005; 8 (4): 183-190
- Polo L. El profesor universitario. Bogotá: Universidad de La Sabana; 1998.
- Carrasco-Mallén, M. El futuro de la investigación en el Sistema Nacional de Salud. *Rev Adm Sanit*. 2007; 5 (2): 237-57
- L. Palomo. La investigación y la evolución reciente de la atención primaria. *Gac Sanit* 2002; 16 (2): 182-7
- Rozman C, Rodes J. Métodos para promover la investigación biomédica en los hospitales universitarios. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 460-62
- Molina-Ordóñez J, Huamani C, Mayta-Tristán P. Apreciación estudiantil sobre la capacitación universitaria en investigación: estudio preliminar. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2008; 25 (3): 325-29
- Mauro Huamani-Navarro, Diana Alegría-Delgado, Milena López-Sánchez, Carolina B. Tarqui-Mamani, Luis Ormeño-Caisafana. Conocimientos, prácticas y habilidades sobre la búsqueda bibliográfica y percepción estudiantil sobre la capacitación universitaria en investigación, en estudiantes de obstetricia. *Educ med*. 2011; 14 (4): 235-40
- Núñez-Cortés JM, Gutiérrez-Fuentes JA. "Enseñar a ser médicos": un análisis de opinión de los médicos implicados en la docencia de la clínica práctica (I). Conclusiones del análisis cualitativo y metodología para un estudio cuantitativo. *Educ med*. 2012; 15 (3): 143-47
- Universia España. El 73% de los jóvenes investigadores podrían marcharse a trabajar fuera de España [citado 15 de Noviembre de 2015] <http://noticias.universia.es/ciencia-ntt/noticia/2014/11/18/1115199/73-jovenes-investigadores-podrian-marcharse-trabajar-espana.html>
- González-Capdevilla O, González-Franco M, Cobas-Vilches ME. Estrategia curricular para la formación de las habilidades investigativas en el médico integral básico. *Edumecentro*. 2001; 3 (1): 55-63
- Goic A. El papel de las revistas médicas en la educación e investigación biomédicas. *Rev Méd Chile*. 1973; 101: 932-6
- Fundación San Patricio. Programa Investiga [citado 15 de Noviembre de 2015] <http://www.programainvestiga.org/>
- Burgoynne LN, O'Flynn S, Boylan GB. Undergraduate medical research: the student perspective. *Med Educ*. 2010; 15:10.
- Oliveira C, Souza R, Sasaki Abe E, Silva L, Carvalho R, Domingues M. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of student's view. *BMC Medical Education*. 2014; 14:51.
- Red OTRI, Red UGI. Informe de la encuesta de investigación y transferencia 2012 y 2013 de las universidades españolas. [citado 15 de Noviembre de 2015] [http://www.crue.org/Documentos/Informe%20Encuesta%20ITC%20RedOTRI\\_2012y2013.pdf](http://www.crue.org/Documentos/Informe%20Encuesta%20ITC%20RedOTRI_2012y2013.pdf)

org/Documentos/Informe%20Encuesta%20ITC%20RedOTRI\_2012y2013.pdf

- Woolston C. Graduate survey: Uncertain futures. *Nature*. 2015; 526:597-600.
- Van Eyk HJ, Hooiveld HW, Van Leeuwen TN, Van der Wurff BL, De Craen JM, Dekker FW. Scientific output of Dutch medical students. *Med Teach*. 2010; 32(3):231-235.

## ANEXO 1: CUESTIONARIO REALIZADO A ESTUDIANTES DE MEDICINA DE UNIVERSIDADES ESPAÑOLAS.

### Experiencia en investigación

- ¿Ha estado activamente implicado en algún proyecto de investigación? (Sí/No)
- ¿Está interesado en realizar alguna actividad de investigación DURANTE su período académico? (Sí/No)
- ¿Está interesado en realizar alguna actividad de investigación TRAS su período académico?

Experiencia en investigación y cuándo (Sí/No)

### Interés y conocimiento en investigación

- Puntúe su interés por la investigación básica o de laboratorio. (1-5)
- Puntúe su conocimiento de la investigación básica o de laboratorio. (1-5)
- Puntúe su interés por la investigación clínica. (1-5)
- Puntúe su conocimiento de la investigación clínica. (1-5)

### Opinión sobre el papel de la universidad de origen

- ¿Considera que su Universidad le facilita la información necesaria sobre cómo iniciarse en la investigación? (1-5)
- ¿Considera que su Universidad le facilita el acceso a la iniciación a la investigación? (1-5)

### Opinión sobre el papel de las instituciones

- ¿Considera que las instituciones PÚBLICAS destinan suficientes recursos y fondos para la iniciación a la investigación? (1-5)
- ¿Considera que las instituciones PRIVADAS destinan suficientes recursos y fondos para la iniciación a la investigación? (1-5)

### Percepción sobre el desarrollo profesional en el extranjero

- ¿Cree que en el extranjero es más sencillo desarrollar una carrera investigadora? (1-5)
- ¿Ha tenido alguna experiencia académica en el extranjero? (Sí/No)
- ¿Estaría dispuesto, valorando los pros y los contras en su totalidad, a emprender una carrera profesional en el extranjero? (1-5)

### Apreciación sobre la utilidad de congresos de estudiantes

- ¿Cree que los congresos científicos específicos para estudiantes le ayudan a tener conocimientos, motivación y herramientas para iniciarse en la investigación? (1-5)

## Evaluación de la satisfacción de los pacientes con la anestesia. Estudio observacional transversal

Evaluation of patient satisfaction with anaesthesia.  
Cross-sectional study

Tatiana Ferreira<sup>1</sup>, Fátima Oliveira<sup>1</sup>, Maria José Arede<sup>1</sup>, Manuel Vico<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Anestesiología. Director Dr. José Pedro Assunção. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Beira Interior. Covilhã. Portugal

### Resumen

**Objetivos:** La satisfacción de los pacientes es un concepto subjetivo y complejo, ya que depende de varios factores. Unos dependen del propio paciente, como la edad, el sexo o nivel cultural, y otros de los cuidados prestados. Este estudio tiene como objetivos evaluar el grado de satisfacción de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con necesidad de anestesia general y determinar los factores que puedan tener una relación directa con esa satisfacción.

**Métodos:** Se realizaron cuestionarios a pacientes sometidos a anestesia general para cirugía general electiva, durante tres meses consecutivos. Tras la obtención del consentimiento informado, las preguntas y respuestas fueron registradas por un elemento externo al equipo que prestó cuidados anestésicos al paciente, entre 12 a 36 horas tras el acto anestésico. El cuestionario está constituido por 16 preguntas relacionadas con el periodo pre-operatorio, intra-operatorio y pos-operatorio.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes encuestados (68,1%) se encontraban muy satisfechos con su anestesia.

En cuanto al dolor pos-operatorio, 43,5% refirieron no sentir dolor, 29% sintieron dolor leve, 20,2% dolor moderado y 7,3% dolor severo. El 16,7% refirió náuseas o vómitos en el pos-operatorio. El 84,1% de los pacientes refirieron que fueron evaluados por un anestésico, 73,9% consideró esclarecidas sus preocupaciones y 45,7% afirmaron que les fue explicado el tipo de anestesia que se realizaría.

**Conclusiones:** Verificamos que los pacientes presentan niveles altos de satisfacción con el acto anestésico. Los factores que se pueden encontrar relacionados con esa satisfacción son la información de los pacientes relativamente al plan anestésico, el esclarecimiento de sus preocupaciones, el nivel de dolor, así como las náuseas y vómitos en el post-operatorio.

### Abstract

**Objectives:** Patient satisfaction is a subjective and complex concept because it depends on several factors. Some depend on the patient, such as age, sex and educational level, and other caregiving. This study aims to evaluate the degree of satisfaction of patients undergoing surgical procedures requiring general anaesthesia and identify factors that have a direct relationship with this satisfaction.

**Methods:** Questionnaires were performed on patients undergoing general anaesthesia for three consecutive months. After obtaining informed consent, the questions and answers were recorded by an external element to the team that gave anaesthetic patient care, between 12-36 hours after the anaesthetic act. The questionnaire consists of 16 questions related to the pre-operative, intra-operative and post-operative period.

**Results:** Most patients surveyed (68.1 %) were very satisfied with their anaesthesia. As for post-operative pain, 43.5 % reported no pain, 29 % felt slight pain, moderate pain 20.2 % and 7.3 % severe pain. 16.7 % reported nausea or vomiting in the postoperative period. 84.1 % of patients reported that they were assessed by an anaesthetist, 73.9 % believe their concerns are clarified and 45.7 % said it was explained to them the type of anaesthesia that would be done.

**Conclusions:** We verified that patients have high levels of satisfaction with the anaesthesia. Factors that could be related to the satisfaction are patient information relative to the anaesthetic plan, clarify concerns, pain, and nausea and vomiting.

*Palabras clave: Satisfacción del paciente, anestesia, calidad asistencial*

*Keywords: Patient satisfaction, anaesthesia, health care quality*

## INTRODUCCIÓN

La calidad en salud se define como la capacidad de los sistemas alcanzar niveles de mejoría con respuesta para legitimar las expectativas de la población (1)(2). Complicaciones graves asociadas a la anestesia como muerte, infarto agudo de miocardio o accidente cerebral vascular, son tan poco frecuentes (<1%) (2) que no presentan la sensibilidad y especificidad suficientes para ser consideradas indicadores de calidad en anestesia. Tal como en otras especialidades, existe un número creciente de estudios centrados en la satisfacción del paciente como indicador de calidad de los servicios (3)(4)(5)(6). Podemos definir satisfacción como el grado de confluencia entre lo que se espera y lo que en realidad se obtiene (1)(7).

Se han usado cuestionarios para inferir el grado de satisfacción de los pacientes en muchos estudios (8), ya que estos proveen una evaluación del componente no técnico de los cuidados sanitarios (9). Sin embargo, en la gran mayoría de estos estudios, el grado de satisfacción habitualmente es muy elevado (>85%) (3), dejando la duda de si realmente los pacientes se encuentran satisfechos o si otras variables, como el recelo en criticar sus cuidadores o el alivio de pasar por una situación de riesgo sin complicaciones (7), podrían influenciar la respuesta a los cuestionarios.

El objetivo principal de este trabajo es determinar el grado de satisfacción de los pacientes que fueron anestesiados y los principales factores que influyeron en la misma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal en el que se obtuvieron un total de 138 cuestionarios durante tres meses consecutivos. Se incluyeron pacientes con edad superior a 18 años, con capacidad para referir correctamente el nombre completo, la fecha de nacimiento, la fecha actual, orientados en el espacio, y que fueron sometidos a actos anestésicos para cirugía general electiva. Tras la obtención del consentimiento informado, las preguntas y respuestas fueron registradas por un elemento externo al equipo que prestó cuidados anestésicos al paciente, entre 12 a 36 horas tras el acto anestésico. El cuestionario está constituido por 16 preguntas relacionadas con el periodo pre-operatorio, intra-operatorio y pos-operatorio. Los datos relativos al paciente, tipo de cirugía, tipo de anestesia, duración de la cirugía, prescripción de medicación pre-anestésica y de analgésicos para el pos-operatorio, fueron previamente registrados por el anestesista responsable.

Los resultados se analizaron con el programa SPSS (versión 19.0.0, Chicago, USA), por medio del test chi-cuadrado para encontrar las relaciones entre variables categóricas. Se consideró una significación estadística con un  $p < 0.05$ .

Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para participar en este estudio tras haber sido informados con detalle del mismo.

## RESULTADOS

Del total de los 138 cuestionarios respondidos en el post-operatorio de cirugía general, un 55,8% de estos pacientes presentaban un estado físico II de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASAII), 41,3% de ellos tenían edades entre los 18 y los 60 años y aproximadamente mitad (51,4%) eran del sexo femenino. La mayoría (87,7%) fue sometida a una técnica de anestesia general, a 67,4% de los pacientes se le administró medicación pre-anestésica y 25,4% tuvieron analgesia en el post-operatorio prescrita por el anestesista, siendo que el resto de pacientes tuvo analgesia prescrita por el cirujano. Los datos demográficos y anestésico-quirúrgicos de los 138 pacientes están resumidos en la tabla 1.

En el periodo pre-operatorio, 84,1% de los pacientes refirieron que fueron evaluados por un anestesista, 73,9% considero

Variable	Número	%
<b>Clasificación ASA*</b>		
I	12	8,70%
II	77	55,80%
III	43	31,20%
IV	6	4,30%
<b>Edad</b>		
18-60 años	57	41,30%
61-75 años	53	38,40%
>75 años	28	20,30%
<b>Sexo</b>		
Masculino	67	48,60%
Femenino	71	51,40%
<b>Tipo de Anestesia</b>		
General	121	87,70%
Combinada	12	8,70%
Loco-regional	5	3,60%
<b>Duración de la cirugía</b>		
< 15 minutos	5	3,60%
15 minutos- 4horas	123	89,10%
4horas-8horas	10	7,30%
<b>Medicación pre-anestésica</b>		
	93	67,40%
<b>Analgesia postoperatoria prescrita por un anestesista</b>		
	35	25,40%

\*ASA: American Society of Anesthesiology

Tabla 1. Datos demográficos y anestésico-quirúrgicos de los 138 pacientes

esclarecidas sus preocupaciones y 45,7% afirmaron que les fue explicado el tipo de anestesia que se realizaría. 60,1% recordaban haber tomado la medicación pre-anestésica en el día de la cirugía y, de estos, 92,8% consideraron que fue eficaz. Relativamente al periodo pre-operatorio, las cuestiones realizadas a los pacientes y las respuestas afirmativas están expuestas en la tabla 2.

Preoperatorio	Número	%
Fue evaluado por un Anestésista antes de llegar a quirófano?	116	84,10%
El anestésista le esclareció sus preocupaciones?	102	73,90%
El anestésista le explicó el tipo de anestesia que pretendía realizar?	63	45,70%
Recuerda si le administraron algún medicamento el día de la cirugía para estar más tranquilo?	83	60,10%
Considera que fue eficaz?	77	92,80%

Tabla 2. Cuestiones relativas al periodo pre-operatorio.

El 48% de los pacientes refirió que nada los incomodó cuando despertaron de la anestesia. El primer recuerdo de la mayoría (68,4%) de los pacientes tras despertar de la anestesia fue la Unidad de Reanimación Pos-Anestésica (URPA) y de los 5 pacientes sometidos a anestesia loco-regional, 3 refirieron estar tranquilos durante la cirugía. Las respuestas afirmativas a las cuestiones relativas al intra-operatorio están resumidas en la tabla 3.

Relativamente al pos-operatorio, 17,4% de los pacientes referían frío y 16,7% náuseas y vómitos. En cuanto al dolor pos-operatorio, 43,5% refirieron no sentir dolor, 29% sintieron dolor leve, 20,2% dolor moderado y 7,3% dolor severo. Treinta y cuatro por ciento se quejaron de dolor en la columna, 20,3% cefaleas, 28,3% odinofagia, 31,2% disfonía y 5,8% de confusión. Relativamente a los problemas en el pos-operatorio, un paciente refirió un problema cardíaco, cinco problemas respiratorios y uno problemas urinarios. Los datos del pos-operatorio están descritos en la tabla 4.

En relación al grado de satisfacción, la mayoría de los pacientes (68,1%) se encontraban muy satisfechos con su anestesia. Apenas el 18,1% de los pacientes recordaba que alguien le hubiese explicado cómo fue su anestesia antes de regresar a planta. Los datos relativos a la satisfacción de los pacientes están resumidos en la tabla 5.

Los resultados relativos al análisis estadístico están resumidos en la tabla 6.

Intraoperatorio:	Número	%
Se sintió bien acogido cuando llegó a quirófano?	138	100%
Considera que fue anestesiado de forma agradable, rápida y tranquila?	133	100%
<b>Qué fue lo que le incomodó más cuando despertó de la anestesia?</b>		
Dolor	44	33%
Dolor y Dreno quirúrgico	2	1,50%
Dolor lumbar	1	0,80%
Dreno quirúrgico	2	1,50%
Falta de fuerza	2	1,50%
Vendaje	2	1,50%
Luces	1	0,80%
Nada	64	48%
Pomada en los ojos	1	0,80%
Sonda nasogástrica	2	1,50%
Sueño	4	3,00%
Tubo endotraqueal	1	0,80%
Vómitos	4	3,00%
Sensación de vejiga llena	1	0,80%
Voces	2	1,50%
<b>Donde se encontraba?</b>		
No lo sabe (Paciente ciego)	6	4,50%
Enfermería	15	11,30%
No lo recuerda	14	10,50%
URPA*	91	68,40%
Sala de quirófano	5	3,70%
Unidad de cuidados intensivos	1	0,80%
Unidad de cuidados intermedios quirúrgicos	1	0,80%
<b>Pacientes sometidos a anestesia loco-regional: Estuvo tranquilo durante la cirugía?</b>	3	60%

\*URPA: Unidad de Reanimación Post-Anestésica

Tabla 3. Cuestiones relativas al intra-operatorio.

Postoperatorio:	Número	%
<b>Tras la anestesia, recuerda haber tenido alguno de los siguientes problemas?</b>		
Frío	24	17,40%
Temblor	3	2,20%
Nauseas y/o vómitos	23	16,70%
Lesiones dentarias	0	0%
<b>Dolor relacionado con la cirugía:</b>		
Ausente	60	43,50%
Leve	40	29%
Moderado	28	20,20%
Severo	10	7,30%
<b>Dolor ocular</b>	3	2,20%
<b>Dolor de espalda</b>	47	34,10%
<b>Cefaleas</b>	28	20,30%
<b>Odinofagia</b>	39	28,30%
<b>Alteración de la voz/ronquera</b>	43	31,20%
<b>Mareo</b>	40	29%
<b>Agitación/Confusión</b>	8	5,80%
<b>Problemas cardíacos (arritmia)</b>	1	0,70%
<b>Problemas respiratorios (hipoxemia)</b>	5	3,60%
<b>Problemas renales/urinarios (retención urinaria)</b>	1	0,70%

Tabla 4. Cuestiones relativas al periodo pos-operatorio

Como clasifica el grado de satisfacción global con la anestesia?	Número	%
Muy satisfecho	94	68,10%
Satisfecho	43	31,20%
Poco satisfecho	1	0,70%
Insatisfecho	0	0%
<b>Antes de volver a la enfermería, recuerda si fue informado sobre cómo fue la anestesia?</b>	25	18,10%

Tabla 5. Cuestiones relativas al grado de satisfacción.

Variables	Grado de satisfacción			
	Muy satisfecho	Satisfecho	Poco Satisfecho	Valor de p
<b>Tipo de anestesia</b>				
Anestesia general	80	39	1	0,91
Anestesia combinada	10	2	0	
Anestesia Loco-regional	3	2	0	
Sedación	1	0	0	
<b>Medicación pre anestésica</b>				
Si	64	29	0	0,352
No	30	14	1	
<b>Analgesia prescrita por el anestesiólogo</b>				
Si	23	12	0	0,769
No	71	31	1	
<b>Dolor</b>				
Sin Dolor	51	9	0	0,0001
Dolor Leve	26	14	0	
Dolor Moderado	16	12	0	
Dolor Severo	1	8	1	
<b>Nauseas y vómitos</b>				
Si	12	10	1	0,025
No	82	33	0	
<b>Aclaración de las preocupaciones</b>				
Si	79	22	1	0,0001
No	15	21	0	
<b>Explicación del tipo de anestesia</b>				
Si	52	10	0	0,001
No	42	33	1	

Tabla 6: Análisis estadístico.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Son varios los factores que parecen influenciar el grado de satisfacción de los pacientes, como la edad, el sexo, la ansiedad, la depresión, las habilitaciones literarias (10), las náuseas y vómitos y el dolor post-operatorio (11).

Tal como en estudios anteriores (1)(3)(12), nuestros pacientes presentaron grados elevados de satisfacción. La explicación se encuentra normalmente relacionada con las expectativas de los pacientes relativamente a la anestesia. Se sabe que el 85% de los pacientes esperan una anestesia sin problemas (3), que valorizan la comunicación y la información (1)(3) y que sus principales preocupaciones son el no despertar de la anestesia, las náuseas y vómitos, el dolor pos-operatorio, el *awareness*, las complicaciones, etc. (7). Así, si no existe ninguna complicación peri-operatoria, se espera que el paciente esté satisfecho con su anestesia.

Una de las preocupaciones de los pacientes es la ansiedad (7) antes de la cirugía, de modo que intentamos disminuir la ansiedad a través de la administración de medicación ansiolítica previamente a la cirugía. Según los resultados presentados, la medicación fue eficaz en casi la totalidad de los casos, sin embargo, no se encontró ninguna relación entre el grado de satisfacción y el uso de medicación pre-anestésica. De este modo, y a pesar de ser una preocupación para los pacientes, no podemos afirmar que la ansiedad sea un factor que influencie el grado de satisfacción de los pacientes con el acto anestésico.

Relativamente al grupo de pacientes cuya analgesia de post-operatorio fue prescrita por el anestesista, y al tipo de anestesia realizado (anestesia general/ anestesia loco-regional), verificamos, tal como en otros estudios (13)(14), no existir cualquier relación con el grado de satisfacción. Esto no se verificó relativamente a las variables dolor y náuseas y vómitos cuya relación con el grado de satisfacción quedó, tal como en estudios anteriores (2)(7) bien establecida.

Otra cuestión importante es la información y participación de los pacientes relativamente al plano anestésico (1)(15). Encontramos, tal como referido en otros estudios (16), una relación entre el grado de satisfacción y la información dada al paciente, lo que viene a realizar una vez más la importancia de la comunicación con los pacientes.

A pesar de subjetiva, la satisfacción de los pacientes continua a ser un buen indicador de la calidad de los cuidados anestésicos (17)(18)(19). Los cuestionarios post-operatorios en los pacientes anestesiados pueden ser un indicador de la calidad de los servicios prestados (20), sea porque en última instancia queremos nuestros pacientes satisfechos, sea porque de otro modo no tendríamos conocimiento de las complicaciones post-operatorias y de lo que realmente preocupa a nuestros pacientes.

Otro factor a tener en cuenta es la importancia de la comunicación entre el anestesista e el paciente que va a ser anestesiado, una vez que ocasionalmente este aspecto se tiene poco en cuenta, y sin embargo puede ser el factor más importante para la satisfacción de los pacientes (21)(22)(23).

Verificamos que los pacientes presentan niveles altos de satisfacción con el acto anestésico y que los factores que se pueden encontrar relacionados con esa satisfacción son la información de los pacientes relativamente al plan anestésico, el esclarecimiento de sus preocupaciones, el nivel de dolor y las náuseas y vómitos en el post-operatorio.

De este modo consideramos que estos cuestionarios de pueden ser utilizados como herramientas para mejorar nuestra práctica clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidegger T, Saal D, Nuebling M. Patients Satisfaction with anaesthesia care: what is patient satisfaction, how should it be

measured, and what is the evidence for assuring high patient satisfaction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(2):331-46.

2. Benn J, Arnold G, Wei I, Riley C, Aleva F. Using Quality Indicators in Anaesthesia. Feeding Back Data to Improve Care. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):80-91.
3. Myles P, Williams D, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients; *Br J Anaesth.* 2000;84(1):6-10.
4. Bell DM, Halliburton JR, Preston JC. An evaluation of anesthesia patient satisfaction instruments. *AANA Journal.* 2004;72(3):211-7.
5. Barnett SF, Alagar RK, Grocott MP, Giannaris S, Dick JR, Moonesinghe SR. Patient-satisfaction Measures in Anesthesia. Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology.* 2013;119(2):452-78.
6. Chanthong P, Abrishami A, Wong J, Herrera F, Chung F. Systematic Review of Questionnaires Measuring Patient Satisfaction in Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1061-7.
7. Fung D, Cohen M. Measuring Patient Satisfaction with Anesthesia Care: A Review of Current Methodology. *Anesth Analg.* 1998;87(5):1089-98.
8. Kloub R, Al-Qudah N. Analysis of patients Anesthesia Experience at the Royal Jordanian Rehabilitation Center: A survey of Anesthetic Practice. *JRMS.* 2004;11(1):59-62.
9. Le May S, Hardy JF, Taillefer MC, Dupuis G. Patient satisfaction with anesthesia services. *Can J Anaesth.* 2001;48(2):153-61.
10. Capuzzo M, Gilli G, Paparella L, Gritti G, Gambi D, Bianconi M, et al. Factors predictive of patient satisfaction with anesthesia, *Anesth Analg.* 2007;105(2):435-42.
11. Bauer M; BÖhrer H, Aichele G, Bach A, Martin E. Measuring patient satisfaction with anaesthesia: perioperative questionnaire versus standardized face-to-face interview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(1):65-72.
12. Whitty PM, Shaw IH, Goodwin DR. Patient satisfaction with general anaesthesia. Too difficult to measure? *Anaesthesia.* 1996;51(4):327-32.
13. Montenegro A, Pourtale's MC, Greib N, End E, Gaerther E, Tulasne PA, et al. Assessment of patient satisfaction after regional anaesthesia in two institutions. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25(7):687-95.
14. Fung D., Cohen M. What do outpatients value most in their anesthesia care? *Can J Anaesth.* 2001;48(1):12-19.
15. Jlala HA, Caljouw MA, Bedford NM, Hardman JG. Patient satisfaction with perioperative care among patients having orthopedic surgery in a university hospital. *Local Reg Anesth.* 2010;3:49-55.
16. Gaszyński T, Jakubiak J, Woźniak K, Trafidlo T, Ratajczyk P, Gaszyński W. Patient satisfaction with anaesthesia and pre-anaesthetic information. *Anestezjol Intens Ter.* 2011;43(4):214-9.
17. Capuzzo M, Alvisi R. Is it possible to measure and improve patient satisfaction with anesthesia? *Anesthesiol Clin.* 2008;26(4):613-26.
18. Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, Tanil D, et al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anaesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg.* 1999;88(1):83-90.

19. Caljouw M, Beuzekom M, Boer F. Patient's satisfaction with perioperative care: development, validation, and application of a questionnaire. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):637-44.
20. Nociti J. Em Busca da Qualidade Total em Anestesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 1997;47(4):281-2.
21. Heidegger T, Husemann Y, Nuebling M, Morf D, Sieber T, Huth A, et al. Patient satisfaction with anaesthesia care: development of a psychometric questionnaire and benchmarking among six hospitals in Switzerland and Austria. *Br J Anaesth.* 2002;89(6):863-72.
22. Saal D., Heidegger T., Nuebling M, Germann R. Does a postoperative visit increase patient satisfaction with anaesthesia care? *Br J Anaesth.* 2011;107(5):703-9.
23. Aguiar AS, Módolo NS, Castiglia YM, Bruschi BA. Avaliação do Atendimento Anestésico da Criança e do Adolescente em um Hospital Universitário. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(4):405-20.

# Nanopartículas Magnéticas en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer

## Magnetic Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment

Kevin Doello<sup>1\*</sup>, Laura Cabeza<sup>1\*</sup>, Raul Ortiz<sup>2\*</sup>, Jose Luis Arias<sup>3</sup>, Consolación Melguizo<sup>1</sup>, Jose Prados<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén

<sup>3</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada

\* Estos autores han contribuido por igual al manuscrito

### Resumen

Los avances en el campo de la nanotecnología incluyen el desarrollo de nuevas nanopartículas que están siendo usadas en el campo de la oncología, no sólo como nuevos vehiculizadores de drogas capaces de dirigirlas a lugares específicos al mismo tiempo que disminuyen sus efectos sistémicos, sino como mediadores para generar calor localizado (hipertermia) como terapia antitumoral y para la localización y visualización de este tipo de patología. En este contexto, las nanopartículas que incorporan núcleos magnéticos confiriéndoles propiedades paramagnéticas están cobrando gran relevancia en el campo del diagnóstico tumoral y también en el del tratamiento ya sea sólo para aplicar la hipertermia o para combinarla con fenómenos de direccionamiento de drogas citotóxicas mediante la adición en la superficie de la nanopartícula de moléculas que reconocen algún tipo de biomarcador de cáncer ("targeting activo"). El principal objetivo de esta revisión es presentar los avances más relevantes en el desarrollo de nanoplateformas que incorporan núcleos magnéticos y que representan una nueva estrategia para el tratamiento y/o diagnóstico del cáncer (teragnosis) indicando los principales ensayos in vitro e in vivo y especialmente los ensayos clínicos más significativos que tiene como base esta nueva concepción terapéutica dentro del campo de la oncología.

### Abstract

The advances in the field of nanotechnology include the development of new nanoparticles that are being used inside oncology, not only as new drugs transporters that are able to direct them to specific locations at the same time decreasing their systemic effects, furthermore, they generate localized heat (hyperthermia) as an antitumor therapy and for the localization and visualization of this type of pathology. In this context, nanoparticles with magnetic cores that have paramagnetic properties are gaining importance in the field of tumor diagnosis and also in the treatment, either only for applying hyperthermia phenomena or to combine them with targeting phenomenon of cytotoxic drugs by the addition of molecules onto the nanoparticle surface that recognize some kind of cancer biomarker (active targeting). The main objective of this review is to show the most relevant advances in the development of nanoplateforms that have magnetic cores and are a new strategy for the cancer treatment and/or diagnosis (theragnosis) by the mention of the main in vitro and in vivo assays, specially the clinical trials most important of this new therapeutic concept inside within the field of oncology.

*Palabras clave: Nanopartículas magnéticas, cáncer, teragnosis, ensayos clínicos*

*Keywords: Magnetic nanoparticles, cancer, theragnosis, clinical trials*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad con un elevado impacto poblacional. Se calcula que afectará a 1 de cada 3 personas a lo largo de su vida, siendo, además, la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados y la primera en años potenciales de vida perdidos. Aproximadamente, el 56 % de los cánceres son incurables, existiendo tasas de mortalidad a 5 años de hasta el 90-100% en

ciertos tipos de tumores. Es por tanto imprescindible el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento eficaces que permitan incrementar de forma significativa la supervivencia de estos pacientes y mejorar su pobre pronóstico (1,2).

En este contexto, la nanotecnología engloba una serie de disciplinas que permiten el desarrollo, funcionalización y uso de diferentes estructuras de diámetro entre 10 y 200 nanómetros,

que pueden ser usadas, entre otras muchas aplicaciones, en el campo de la oncología para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los tumores. Las nanopartículas (NPs), las más desarrolladas y analizadas, pueden ser hidrófilas o lipofílicas. Las primeras están constituidas por polímeros (NPs poliméricas) de ácido láctico-co-glucólico (PLGA), epsilon- poli-caprolactona (PLC), quitosán o poli-butil-cianocrilato (PBCA), entre otros; las segundas (NPs sólidas lipídicas) están compuestas por lípidos sólidos como por ejemplo el tripalmitato. Aunque con características y propiedades diferentes, su diseño atiende especialmente a la capacidad para transportar de forma selectiva fármacos citotóxicos hacia las células tumorales lo que redundará en una más efectiva destrucción de dichas células y en una menor toxicidad de las drogas en los tejidos sanos, aumentando por tanto su rango de seguridad (3). Un hecho fundamental que explica esta última ventaja cuando se usan NPs, es el efecto de retención y permeabilidad aumentadas o conocido también por su siglas en inglés como efecto EPR (*enhanced permeability and retention*) por el que la presencia de una abundante vascularización inmadura en el tejido tumoral con grandes fenestraciones, hace que en estos tejidos se acumulen mayor cantidad de NPs que en los tejidos sanos y por tanto mayor cantidad de agentes citotóxicos. Por tanto, los fármacos citotóxicos transportados por NPs poseen mayor facilidad para alcanzar los tejidos tumorales que los mismos fármacos administrados de forma libre lo que posiblemente explica el mayor éxito de esta nueva estrategia terapéutica (4) (Figura 1).

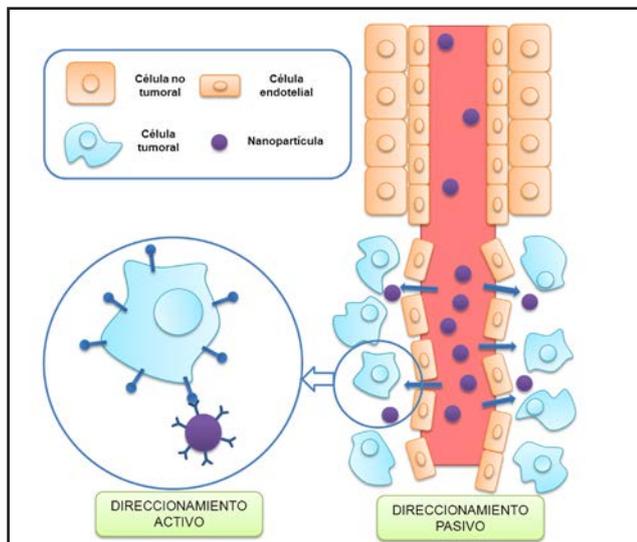


Figura 1. Diferentes tipos de "targeting" de las NPs hacia los tumores. El "targeting" pasivo se basa en el efecto de permeabilidad y retención aumentada por el que las NPs se extravasan más fácilmente de los vasos sanguíneos de los tejidos tumorales (alta permeabilidad) que de los vasos sanguíneos de los tejidos sanos (baja permeabilidad). En el "targeting" activo, la superficie de las NPs son funcionalizadas con anticuerpos u otro tipo de ligando para que sea internalizada solo por las células diana.

Un aspecto esencial del uso de NPs en el tratamiento del cáncer es la posibilidad de poder funcionalizarlas. Existen diversos métodos para conseguir esta funcionalización, destacando aquel por el que se une a la superficie de la NP determinadas moléculas o ligandos, cuyos receptores diana se encuentran sobreexpresados en células tumorales, permitiendo así la unión específica a esos receptores presentes en estos tipos celulares y por tanto mejorando así el targeting entre ambos (Figura 1). Dentro del campo de la funcionalización se encuentra la posibilidad de incluir en el centro de la nanoplataforma, es decir, el nanotransportador de fármacos y otras moléculas, núcleos magnéticos lo que implica repercusiones específicas en cuanto al posible uso de las mismas (4). Esta modificación permite que puedan ser usadas como método de diagnóstico o también como sistema terapéutico en diversas patologías entre las que se encuentra el cáncer. Su propiedad fundamental es que, además de tener tendencia a localizarse en el tejido tumoral

("targeting pasivo"), los núcleos magnéticos permiten direccionarlas, mediante la aplicación de un campo magnético externo (imanes o generados por instrumental médico) o internos (implantados quirúrgicamente), hacia los tumores ("targeting activo") (5). El "targeting pasivo", responsable de que las NPs se acumulen en zonas de tejido tumoral por el fenómeno EPR, permite su aplicación diagnóstica, en donde la presencia de compuestos paramagnéticos como Fe (ya sea en forma de magnetita,  $Fe_3O_4$ , o de maghemita,  $Fe_2O_3$ ) puede ser detectada por equipos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con alta precisión lo que está permitiendo en muchos casos realizar un diagnóstico más precoz de tumores, especialmente de aquellos de muy pequeño tamaño, y por tanto mejorar el pronóstico de estos pacientes (6). Por otra parte, el "targeting activo" tiene una aplicación fundamentalmente terapéutica, ya que los campos magnéticos (ya sean externos e internos) potencian la acumulación de NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos, lo que induce una mayor concentración de citotóxicos en el tejido tumoral y por tanto una mayor actividad antineoplásica (7).

Nuestro objetivo en este trabajo es hacer una revisión sobre los avances más importantes en el uso de NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos en el tratamiento, diagnóstico y teragnosis del cáncer, destacando las principales experiencias de laboratorio en modelos *in vitro* e *in vivo*, especialmente aquellas que han tenido una traducción en la clínica a través del desarrollo de ensayos.

## DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y TERAGNOSIS CON NANOPARTÍCULAS FUNCIONALIZADAS CON NÚCLEOS MAGNÉTICOS

### Diagnóstico

Como se ha mencionado anteriormente, las NPs tienden a localizarse en el tejido tumoral por "targeting pasivo" gracias al efecto EPR. Al tratarse de NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos, es decir, que están formadas por un núcleo paramagnético como el hierro, pueden ser detectadas mediante técnicas de RMN, permitiendo el diagnóstico de tumores de tamaños de hasta 2-3 mm de diámetro, lo que posibilitaría su diagnóstico precoz y por consiguiente, un mejor pronóstico y supervivencia (Figura 2).

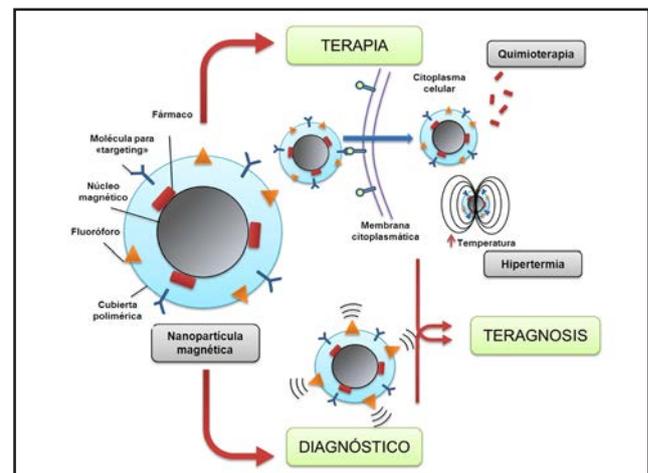


Figura 2. Composición de una NP funcionalizada con núcleos magnéticos que transporta un fármaco antitumoral y un fluoróforo y su aplicación en el diagnóstico, tratamiento y teragnosis del cáncer. El tratamiento se produce tanto por la liberación del fármaco quimioterápico dentro de la célula tumoral (quimioterapia) como por la elevación de temperatura que se produce cuando se aplica un campo magnético sobre la NP que contiene un núcleo metálico (hipertermia). La presencia de un fluoróforo en la NP funcionalizada con núcleos magnéticos hace que pueda ser detectable en un tejido diana, así como su detección mediante técnicas de imagen como RMN debido al núcleo paramagnético de la NP. La combinación de ambas, terapia y diagnóstico en una misma nanoformulación se conoce como teragnosis.

Nanopartícula magnética	Institución	Cáncer	Tipo de actuación	Tipo de estudio	Ref.
SPIONs con polipéptido que reconocen el antígeno prostático específico de membrana (PSMA)	Universidad de Shanghai Jiaotong	Próstata	Diagnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(10)
Nanopartículas magnéticas de MnO con docetaxel	Universidad de Toronto	Mama	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(11)
SPIONs de PLGA con folato y sorafenib	Universidad Medica de China	Hígado	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(12)
Nanopartículas magnéticas con cetuximab	Universidad de Emory	Glioblastoma	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(13)
SPIONs de sílice con RNAi contra el VEGF	Universidad de Shanghai Jiao Tong	Ovario	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(14)
SPIONs de albúmina con cetuximab y gemcitabina.	Universidad Southeast de Nanjin	Páncreas	Teragnóstica (hipertermia)	<i>In vivo e in vitro</i>	(15)
SPIONs de albúmina y Gd	Universidad Soochow de Suzhou	Osteosarcoma	Diagnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(16)
SPIONs	Universidad John Hopkins	Próstata	Teragnóstica (hipertermia y radioterapia)	<i>In vivo e in vitro</i>	(17)
SPIONs de sílice con anticuerpo que reconoce CD146	Tercera Universidad Militar de Chongqing	Estómago	Diagnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(18)
SPIONs con cisplatino	Universidad Nacional Chiao Tung de Hsinchu	Pulmón	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(19)
SPIONs con rutenio y sílice con péptido que reconoce de integrina sobreexpresada en el tumor	Universidad de Nanjing	Mama	Diagnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(20)
SPIONs de grafeno	Universidad Fudan de Shanghai	Páncreas	Diagnóstica	<i>In vitro</i>	(21)
SPIONs de oro con doxorubicina	Universidad Putra de Malasia	Mama	Teragnóstica (hipertermia)	<i>In vitro</i>	(22)
Dendrimeros magnéticos con gemcitabina y ácido trans retinoico	Universidad Middle East de Ankara	Páncreas	Teragnóstica	<i>In vitro</i>	(23)
SPIONs de PLGA con cisplatino	Universidad de Tabriz	Pulmón	Teragnóstica	<i>In vitro</i>	(24)
SPIONs con beta-ciclodextrina, docetaxel y anticuerpos endoglina	Universidad de Chongqing	Ovario	Teragnóstica	<i>In vitro</i>	(25)
Nanopartículas magnéticas con magnesiosomas de la bacteria <i>Magnetospirillum gryphiswaldense</i>	Universidad de Verona	Colon	Teragnóstica (hipertermia)	<i>In vivo e in vitro</i>	(26)
Magnetoliposomas con 5-fluorouracilo	Universidad de Granada	Colon	Teragnóstica (hipertermia)	<i>In vitro</i>	(27)
SPIONs	Darmouth College	Mama	Teragnóstica	<i>In vivo e in vitro</i>	(28)
SPIONs con daunorrubicina e	Universidad de Nanjing	Leucemia	Teragnóstica (hipertermia)	<i>In vivo e in vitro</i>	(29)

Tabla 1. Estudios *in vitro* y/o *in vivo* con aplicación de nanopartículas magnéticas en el tratamiento, diagnóstico y teragnosis de diferentes tipos de cáncer

Un ejemplo son las conocidas como SPIONs (*superparamagnetic iron oxide nanoparticles*) (8). En la actualidad existe una variedad de SPIONs ya aprobadas para ser utilizadas en clínica con estos fines. Tal es el caso de Feridex® (en hígado), Ferumoxtran-10/Combix® (en metástasis ganglionares), Clariscan (para detectar tumores por su microvasculatura peculiar) o Ferumoxil/Lumirem® (en intestino) (9). Asimismo, se han realizado multitud de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* para el desarrollo de nuevas nanoplataformas funcionalizadas con núcleos magnéticos implicadas en el tratamiento del cáncer (Tabla 1). Zhu et al. (10) desarrollaron SPIONs con péptidos reconocedores del antígeno prostático específico de membrana (PSMA). Estas NPs fueron inoculadas en ratones observándose una localización selectiva en los tumores prostáticos mediante el uso de técnicas de imagen (RMN) e histológicas (tinción de Perl, azul de Prusia). Wang et al. (18) utilizaron SPIONs compuestos por sílice y funcionalizadas con anticuerpos monoclonales frente a la proteína de membrana CD146 que inocularon en ratones con tumores gástricos observando mediante RMN su fijación específica en dichos tumores (18).

### Tratamiento

El “*targeting* pasivo” hace que las NPs se acumulen preferentemente en el tejido tumoral, en donde por tanto, aumenta también la concentración del citotóxico transportado (Figura 2). Las NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos permiten además, un direccionamiento más selectivo mediante el uso de campos magnéticos externos (instrumentos médicos o imanes) o internos (imanes implantados) (“*targeting* activo”) (30) que aumenta la eficacia y disminuye la toxicidad inespecífica de los fármacos, mejoras terapéuticas que incidirían directamente en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Kaluzova et al. (13) desarrollaron NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos portadoras de cetuximab, un anticuerpo monoclonal frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que fueron administradas intracranialmente en ratones con tumores cerebrales inducidos (glioblastomas). La detección de estas NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos mediante la tinción de azul de Prusia, demostró una focalización de las mismas en el tumor, acompañado de un incremento significativo de la supervivencia de los ratones tratados.

### Teragnosis

La teragnosis consiste en la combinación del diagnóstico y el tratamiento (Figura 2). Las NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos permiten este uso ya que, por una parte, se acumulan de manera preferente en los tejidos tumorales (“*targeting* activo y pasivo”) y por otra, la aplicación de un campo magnético de cierta intensidad induce su vibración por dos fenómenos físicos conocidos como movimiento browniano y fluctuación de Neel. Esto ocasiona un ligero aumento de temperatura (hipertermia) en el tejido tumoral (hasta unos 41<sup>o</sup>-47<sup>o</sup> C) que es suficiente para inducir muerte de las células malignas, células especialmente sensibles a pequeños aumentos de temperatura. De esta manera, la aplicación de un campo magnético externo puede ser empleado para generar hipertermia en un tumor y provocar la destrucción del mismo de forma selectiva. Por lo tanto, una misma nanoformulación funcionalizada con núcleos magnéticos puede utilizarse para combinar el diagnóstico mediante técnicas de imagen y terapia mediante el fenómeno de la hipertermia (teragnosis). En otras modalidades de teragnosis, las técnicas de diagnóstico se combinan con el tratamiento mediante fármacos antitumorales, o incluso ambas con la hipertermia (30). Abbasi et al. (11) utilizaron NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos fluorescentes de óxido de manganeso que transportaban docetaxel para el tratamiento *in vivo* (ratones inmunodeprimidos) de tumores de mama generados mediante la inoculación de la línea celular humana MDA-MB-231. Mediante técnicas de RMN, se observó que estas NPs, y por tanto el agente docetaxel, se acumulaban preferentemente en los tumores. Attaluri et al. (17) utilizaron SPIONs en combinación con radioterapia. Estas SPIONs fueron administradas a ratones con tumores prostáticos inducidos a través de la inoculación sub-

cutánea de la línea celular humana LAPC-4. Los ratones fueron sometidos a campos magnéticos con el objetivo de que las NPs generasen hipertermia en el tumor, pudiéndose observar una disminución significativa del crecimiento tumoral respecto a los ratones no tratados con hipertermia, independientemente de la utilización de radioterapia.

### ENSAYOS CLÍNICOS

El desarrollo de NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos y los diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* realizados han permitido la realización de diferentes ensayos en pacientes con el objetivo de demostrar la utilidad clínica y aplicabilidad de esta tecnología. La Tabla 2 (*ver página siguiente*) recoge algunos de los ensayos clínicos más relevantes realizados con NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos. Entre ellos destaca el estudio clínico previo realizado para determinar la utilidad de la termoablación magnética en pacientes con cáncer de próstata utilizando una inyección directa de NPs de hierro en el tumor (NCT02033447). En este ensayo se pretende determinar si las NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos focalizan su acción exclusivamente en el tejido tumoral diana y no en el sano para lo que se inyectan, previo a la cistoprostatectomía radical o prostatectomía, diferentes concentraciones de NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos en la próstata de los pacientes. El estudio incluye un análisis de la distribución anatómica de las NPs mediante la tinción de Perl (azul de Prusia) y técnicas de imagen (MRI y CT) de los tejidos extraídos tras la cirugía. El objetivo es aplicar termoablación magnética si se demuestra que las NPs permanecen en el tejido tumoral en el que han sido inyectadas. Numerosos ensayos clínicos se están realizando con Ferumoxitol y Ferumoxtran (NCT01895829, NCT01927887, NCT01815333, NCT01663090, NCT00920023, NCT00769093), primera y segunda generación, respectivamente, de NPs con núcleo de hierro que poseen cubierta de carbohidratos (31,32). Estos ensayos clínicos usan las NPs como agentes de diagnóstico precoz pero también para la evolución y seguimiento de la enfermedad, localizando las posibles metástasis que no son visibles mediante otras técnicas de imagen, y nódulos linfáticos. Recientemente, SPIONs funcionalizados con anticuerpos que reconocen CD34, han sido usados en un ensayo clínico que incluye pacientes afectados de leucemia aguda (NCT01411904). Las NPs asociadas a este biomarcador típico de leucemia aguda son incubadas con médula ósea de estos pacientes para detectar la más mínima presencia de células tumorales y de esta forma poder evaluar el estado de la enfermedad así como la posible respuesta al tratamiento. Los resultados no se encuentran disponibles aunque estudios preliminares *in vitro* han demostrado que las NPs funcionalizadas se unían preferentemente a células CD34 positivas aumentando hasta 10 veces la sensibilidad de dicha detección (33). Los prometedores resultados obtenidos mediante el uso de este tipo NPs hace prever que serán muchos más los ensayos clínicos que nos aportaran información sobre la utilidad real de este nuevo sistema diagnóstico-terapéutico.

### CONCLUSIÓN

Los estudios *in vivo* e *in vitro* realizados con NPs funcionalizadas con núcleos magnéticos y especialmente, su utilización en el desarrollo de ensayos clínicos con pacientes afectados de cáncer, indican que esta nueva estrategia está siendo ampliamente investigada y que posee un enorme interés por sus posibilidades diagnósticas y terapéuticas. El desarrollo de esta tecnología permitirá diagnosticar de una forma más precoz los tumores mejorando el pronóstico de los pacientes y realizar un tratamiento más selectivo reduciendo los efectos secundarios de la quimioterapia antitumoral actual. No obstante, serán necesarios más estudios para que esta nueva estrategia alcance su madurez y sea de aplicación habitual en la clínica.

Ensayo	Año	Estado	Código	Institución	Fase
Magnetic nanoparticle thermoablation-retention and maintenance in the prostate: a Phase 0 study in men	2014	Reclutando	NCT02033447	University College, Londres	Fase 0
Ferumoxytol - iron oxide nanoparticle magnetic resonance dynamic contrast enhanced MRI	2013	Activo	NCT01895829	MD, Anderson Cancer Center	Fase 0
Pre-operative nodal staging of thyroid cancer using ultra-small superparamagnetic iron oxide magnetic resonance imaging (USPIO MRI): preliminary study	2013	Reclutando	NCT01927887	Masachussets General Hospital	No Proporcionado
USPIO magnetic resonance imaging (MRI)	2013	Reclutando	NCT01815333	MD, Anderson Cancer Center	No Proporcionado
Ferumoxytol-enhanced MRI in adult/pedi sarcomas	2012	Desconocido	NCT01663090	Dana-Farber Cancer Institute	No Proporcionado
A novel magnetic needle using iron oxide nanoparticles for the detection of leukemia	2011	Completado	NCT01411904	Universidad de Nuevo México	No Proporcionado
Pre-operative staging of pancreatic cancer using superparamagnetic iron oxide magnetic resonance imaging (SPIO MRI)	2009	Desconocido	NCT00920023	Masachussets General Hospital	Fase 4
Assessing dynamic magnetic resonance (MR) imaging in patients with recurrent high grade glioma receiving chemotherapy	2008	Finalizado	NCT00769093	Knight Cancer Institute	Fase 1
A validation study of MR lymphangiography using SPIO, a new lymphotropic superparamagnetic nanoparticle contrast	2005	Terminado	NCT00147238	MD, Anderson Cancer Center	No proporcionado
Pelvic lymph node metastases from bladder and prostate cancer magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide sinerem	2004	Finalizado	2004-004567-29	Instituto Nacional para la Investigación del Cáncer (Italia)	Fase 3

Tabla 2. Principales ensayos clínicos con nanopartículas magnéticas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado 25 de mayo. 2015] <http://globocan.iarc.fr>.
2. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45.
3. Schmid G. Nanoparticles: From Theory to Application. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.:Germany; 2010.
4. Maeda H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015.
5. Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Res Lett*. 2012;7:144.
6. Maeda H. Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: background and future prospects. *Bioconjug Chem*. 2010;21:797-802.
7. Widder KJ, Senyei AE, Ranney DF. Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents. *Adv Pharmacol Chemother*. 1979;16:213-71.
8. Sun C, Lee JSH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1252-65.
9. Wang Y-XJ. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg*. 2011;1:35-40.

10. Zhu Y, Sun Y, Chen Y, et al. In Vivo Molecular MRI Imaging of Prostate Cancer by Targeting PSMA with Polypeptide-Labeled Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2015;16:9573-87.
11. Abbasi AZ, Prasad P, Cai P, et al. Manganese oxide and docetaxel co-loaded fluorescent polymer nanoparticles for dual modal imaging and chemotherapy of breast cancer. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 2015;209:186-96.
12. Li Y-J, Dong M, Kong F-M, Zhou J-P. Folate-decorated anticancer drug and magnetic nanoparticles encapsulated polymeric carrier for liver cancer therapeutics. *Int J Pharm.* 2015;489:83-90.
13. Kaluzova M, Bouras A, Machaidze R, Hadjipanayis CG. Targeted therapy of glioblastoma stem-like cells and tumor non-stem cells using cetuximab-conjugated iron-oxide nanoparticles. *Oncotarget.* 2015;6:8788-806.
14. Chen Y, Wang X, Liu T, et al. Highly effective antiangiogenesis via magnetic mesoporous silica-based siRNA vehicle targeting the VEGF gene for orthotopic ovarian cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:2579-94.
15. Wang L, An Y, Yuan C, et al. GEM-loaded magnetic albumin nanospheres modified with cetuximab for simultaneous targeting, magnetic resonance imaging, and double-targeted thermochemotherapy of pancreatic cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:2507-19.
16. Wang Q, Lv L, Ling Z, et al. Long-circulating iodinated albumin-gadolinium nanoparticles as enhanced magnetic resonance and computed tomography imaging probes for osteosarcoma visualization. *Anal Chem.* 2015;87:4299-304.
17. Attaluri A, Kandala SK, Wabler M, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2015;1-16.
18. Wang P, Qu Y, Li C, et al. Bio-functionalized dense-silica nanoparticles for MR/NIRF imaging of CD146 in gastric cancer. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:749-63.
19. Chiang C-S, Tseng Y-H, Liao B-J, Chen SY. Magnetically Targeted Nanocapsules for PAA-Cisplatin-Conjugated Cores in PVA/SPIO Shells via Surfactant-Free Emulsion for Reduced Nephrotoxicity and Enhanced Lung Cancer Therapy. *Adv Healthc Mater.* 2015;4:1066-75.
20. Sun J, Teng Z-G, Tian Y, et al. Targeted fluorescent magnetic nanoparticles for imaging of human breast cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:4747-58.
21. Wang S, Zhang Q, Luo XF, et al. Magnetic graphene-based nanotheranostic agent for dual-modality mapping guided photothermal therapy in regional lymph nodal metastasis of pancreatic cancer. *Biomaterials.* noviembre de 2014;35:9473-83.
22. Mohammad F, Yusof NA. Doxorubicin-loaded magnetic gold nanoshells for a combination therapy of hyperthermia and drug delivery. *J Colloid Interface Sci.* 2014;434:89-97.
23. Yalçın S, Erkan M, Ünsoy G, Parsian M, Kleeff J, Gündüz U. Effect of gemcitabine and retinoic acid loaded PAMAM dendrimer-coated magnetic nanoparticles on pancreatic cancer and stellate cell lines. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie.* 2014;68:737-43.
24. Nejati-Koshki K, Mesgari M, Ebrahimi E, et al. Synthesis and in vitro study of cisplatin-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified with PLGA-PEG6000 copolymers in treatment of lung cancer. *J Microencapsul.* 2014;31:815-23.
25. Huang X, Yi C, Fan Y, et al. Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles grafted with single-chain antibody (scFv) and docetaxel loaded  $\beta$ -cyclodextrin potential for ovarian cancer dual-targeting therapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;42:325-32.
26. Mannucci S, Ghin L, Conti G, et al. Magnetic nanoparticles from *Magnetospirillum gryphiswaldense* increase the efficacy of chemotherapy in a model of colon carcinoma. *PLoS One.* 2014;9:e108959.
27. Clares B, Biedma-Ortiz RA, Sáez-Fernández E, et al. Nano-engineering of 5-fluorouracil-loaded magnetoliposomes for combined hyperthermia and chemotherapy against colon cancer. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV.* 2013;85:329-38.
28. Petryk AA, Giustini AJ, Gottesman RE, Tremblay BS, Hoopes PJ. Comparison of magnetic nanoparticle and microwave hyperthermia cancer treatment methodology and treatment effect in a rodent breast cancer model. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2013;29:819-27.
29. Zhang G, Lai BB, Zhou YY, et al. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with daunorubicin induce apoptosis through caspase 8-PARP pathway and inhibit K562 leukemia cell-induced tumor growth in vivo. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* 2011;7:595-603.
30. Singh A, Sahoo SK. Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics. *Drug Discov Today.* 2011;19:474-81.
31. Yancy AD, Olzinski AR, Hu TC-C, et al. Differential uptake of ferumoxtran-10 and ferumoxytol, ultrasmall superparamagnetic iron oxide contrast agents in rabbit: critical determinants of atherosclerotic plaque labeling. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2005;21:432-42.
32. Neuwelt EA, Várallyay CG, Manninger S, et al. The potential of ferumoxytol nanoparticle magnetic resonance imaging, perfusion, and angiography in central nervous system malignancy: a pilot study. *Neurosurgery.* 2007;60:601-11; discussion 611-2.
33. Jaetao JE, Butler KS, Adolphi NL, et al. Enhanced leukemia cell detection using a novel magnetic needle and nanoparticles. *Cancer Res.* 2009;69:8310-6.

## Hipofosforemia como causa de fallo en el destete de la ventilación mecánica

### Hypophosphoremia as a cause of removing mechanical ventilation

Pilar Alaminos García<sup>1</sup>, Manuel J. Mendiña Guillén<sup>2</sup>, Manuel Pérez Ríos<sup>1</sup>, Emilio Fajardo Molina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultativo Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud, Granada  
Unidad de Cuidados Críticos y Reanimación

<sup>2</sup>Facultativo Especialista en Medicina Interna. Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud, Granada  
Unidad de Cuidados Críticos y Reanimación

#### Resumen

La desconexión de la ventilación mecánica (VM) culmina con el restablecimiento del eje faringe-laríngeo-traqueal mediante la extubación. La mayoría de los pacientes pueden ser extubados rápidamente pero, alrededor de un 20-25%, presentan dificultad para la desconexión y retirada del respirador.

Son múltiples las etiologías del fallo en el destete; entre las causas extrapulmonares se encuentran los trastornos electrolíticos. Concretamente la hipofosfatemia está asociada a fallo en el weaning, siendo ésta una causa poco conocida o poco buscada.

Presentamos el caso de un paciente donde la detección a tiempo de una hipofosfatemia grave y su corrección permitió la desconexión de la VM con éxito.

#### Abstract

Disconnection of mechanical ventilation (MV) culminates with tracheal extubation. Most patients can be quickly extubated, but about 20-25%, have difficulty disconnection and removal of the respirator.

There are multiple etiologies of failure at weaning; between extrapulmonary causes include electrolyte disturbances. Specifically hypophosphatemia is associated with weaning failure, it's a rare and unknown etiology.

We report the case of a patient where early detection of severe hypophosphatemia and correction allowed the VM off successfully.

*Palabras clave: Hipofosfatemia, fallo en el destete, ventilación mecánica*

*Keywords: Hypophosphatemia, weaning failure, mechanical ventilation*

#### INTRODUCCIÓN

Se denomina destete al proceso completo de liberar a un paciente con ventilación mecánica (VM) del soporte mecánico y del tubo endotraqueal. Se estima que este proceso ocupa aproximadamente en 40% del tiempo total de asistencia ventilatoria. La mayoría de los pacientes pueden ser extubados rápidamente pero, alrededor de un 20-25%, presentan dificultad para la desconexión y retirada del respirador.

Son múltiples las etiologías del fallo en el destete; entre las causas extrapulmonares se encuentran los trastornos electrolíticos. Concretamente la hipofosfatemia está asociada a fallo en el weaning, siendo ésta una causa poco conocida o poco buscada.

#### CASO CLÍNICO

Varón de 77 años, fumador, EPOC, hipertenso y obeso. Se

diagnosticó de carcinoma epidermoide de lengua y se intervino realizándose hemiglosectomía y vaciamiento ganglionar que cursó sin incidencias, pasando el paciente a Reanimación donde se extubó a las 48 horas, pero el postoperatorio inmediato cursó con varios episodios de broncoespasmo e insuficiencia respiratoria global precisando reintubación precoz y conexión a ventilación mecánica; a los 7 días se realizó traqueostomía pero a pesar de ésta, el destete seguía siendo dificultoso, añadiéndose al proceso el desarrollo de neumonía basal derecha por E.coli que se trató con ceftriaxona según antibiograma.

El paciente permaneció ingresado en esta unidad durante 20 días, pero no se pudo conseguir la desconexión a pesar de que había mejorado la gasometría y la neumonía se había resuelto; además, en los últimos días presentaba también cuadro de encefalopatía progresiva consistente en tendencia al sueño, desorientación y bajo nivel de conciencia.

Ante esta situación se decidió ingreso en UCI.

## EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Una vez ingresado en UCI, se realizó TAC craneal que fue normal y se solicitó estudio bioquímico en el que destacaba hipoproteinemia (19 mg/dl) e hipofosfatemia (0.8 mg/dl). Sospechando que esto podría ser la causa de la encefalopatía metabólica y el fallo del destete se inició reposición con 320 mg de fosfato monosódico administrados intravenosos en perfusión continua en 6 horas y otros 320 mg en las siguientes 12 horas. Se pudo comprobar como coincidiendo con la normalización de los niveles plasmáticos de fósforo, la encefalopatía se iba mejorando y a las 48 horas del ingreso en UCI se consiguió desconectar del respirador con buen resultado clínico y gasométrico.

El paciente pudo ser dado de alta de la UCI consciente y colaborador, pero con una polineuropatía del paciente crítico precisando tratamiento rehabilitador. Tras 30 días de estancia en planta, neurológicamente estaba bien, las cifras de fósforo permanecían dentro de la normalidad y pudo cerrarse la traqueostomía.

Fue dado de alta a su domicilio sin apenas precisar ayuda para las actividades básicas de la vida diaria.

## DISCUSIÓN

La desconexión de la ventilación mecánica (VM) culmina con el restablecimiento del eje faringe-laríngeo-traqueal mediante la extubación. La mayoría de los pacientes pueden ser extubados rápidamente pero, alrededor de un 20-25%, presentan dificultad para la desconexión y retirada del respirador.

Son múltiples las etiologías del fallo en el destete (ver tabla 1); entre las causas extrapulmonares se encuentran los trastornos electrolíticos. Concretamente, la hipofosfatemia está asociada a fallo en el weaning, siendo ésta una causa poco conocida o poco buscada.

<p><b>1.- Aumento de las necesidades ventilatorias:</b> fiebre, sepsis, dolor, agitación, ansiedad, acidosis, elevada ingesta de HC, y todas aquellas causas que supongan un exagerado consumo de oxígeno y producción de CO<sub>2</sub>.</p>
<p><b>2.- Aumento del trabajo respiratorio, provocado por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la compliancia toracopulmonar (secuelas de SDRA, edema, atelectasia, infecciones, tumores, fx costales, derrame, neumotórax, cifoescoliosis, ascitis, obesidad, autopeep,...)</li> <li>• Aumento de la resistencia de la vía aérea (obstrucción TET, edema, broncoespasmo, ...)</li> </ul>
<p><b>3.- Reducción de la capacidad de la bomba muscular respiratoria:</b> atrofia muscular, miastenia gravis, Sd Guillain-Barré, malnutrición, enfermedad de tronco cerebral, sedación excesiva, privación de sueño, botulismo, lesión del nervio frénico, lesión medular, alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia), intoxicaciones medicamentosas, alcalosis metabólica, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca izquierda, causas que provocan insuficiente aporte de oxígeno al músculo (bajo gasto cardíaco, hemoglobina baja, ...).</p>

Tabla 1. Causas de fallo del destete

La albúmina es un marcador del estado nutricional y presenta relación directa con el fosfato plasmático, de tal manera que valores menores de 20 mg/dl triplican el riesgo de hipofosfatemia. Por tanto, hay que sospechar que asociado a una hipoproteinemia puede haber un déficit de fósforo, y este aspecto no se suele tener en cuenta en las evaluaciones de los pacientes.

El fósforo desempeña un papel esencial en los procesos celulares que controlan la producción, transporte y utilización de energía, por tanto, la hipofosfatemia está asociada con numerosas alteraciones fisiológicas.

Presentan mayor riesgo de desarrollar déficit de fósforo los pacientes traumatizados, diabéticos mal controlados, con insuficiencia renal, EPOC, alcohólicos y los que están con tratamientos antineoplásicos. Se ha descrito una incidencia de hipofosfatemia en pacientes hospitalizados entre 0,2-12% y de hipofosfatemia severa entre 0,42-0,48% llegando a valores del 30-40% cuando se trata de pacientes con soporte nutricional. Se asocia a diversas manifestaciones clínicas, destacando las cardiológicas, neurológicas, hematólogicas, gastrointestinales, neuromusculares, pulmonares y renales. Dichas manifestaciones ocurren cuando las cifras de fósforo son inferiores a 1-1,5gr/dl.

Además, la hipofosfatemia es una complicación que ocurre con relativa frecuencia en los pacientes sometidos a nutrición parenteral y puede revestir graves consecuencias en el paciente crítico.

La hipofosfatemia debe ser considerada como posible factor etiológico asociado en la insuficiencia respiratoria en determinados grupos de pacientes, en los cuales sería recomendable monitorizar los niveles séricos de fosfato, por el posible enlentecimiento en la evolución clínica.

Existe escasa bibliografía donde se destaque el papel del fósforo y su implicación en el fallo de destete de la ventilación mecánica. Pero las escasas publicaciones al respecto son contundentes en este aspecto. Los niveles bajos de fósforo sérico están directamente implicados en el fallo respiratorio, causando serias dificultades para la desconexión de la ventilación mecánica en el paciente crítico.

La normalización del nivel de fósforo puede contribuir a una mejoría del cuadro respiratorio y conseguir que el destete pueda llevarse a cabo.

Las hipofosfatemias <1mg/dl deben ser tratadas con suplementos por vía intravenosa con fosfato monosódico 1M de 2,5-5 mg/Kg en 500 ml de glucosado 5% a pasar en 12 horas, en casos de manifestaciones graves se puede aumentar a 7,5 mg/Kg en 6 horas. Esta vía de administración puede desencadenar hipocalcemia, hipotensión, hipopotasemia y precipitación tisular, por lo que hemos de ser cautos en la reposición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Femenia F, Ferre MA, Ruiz JJ, Barbera M. Insuficiencia respiratoria asociada a hipofosfatemia. Rev Esp Anestesiol Reanim 2007;54:132-3.
2. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk MG. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 1663-82.
3. Lim N, Pardo A, Ortiz M, Martínez A, Armesto W. Deshabitación de la ventilación artificial. ¿Cómo lo asumimos en nuestra unidad? Rev Cub Med Int Emerg 2002; 1: 2-8.
4. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. Nutricion 2009; 25: 364-7.
5. Oud L. Transient hypoxic respiratory failure in a patient with severe hypophosphatemia. Med Sci Monit 2009; 15: 49-53.
6. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, et al. Association of hypophosphatemia with failure to wean from mechanical ventilation. Ann Clin Sci 2010; 40: 144-8.
7. Varsano S, Shapiro M, Taragan R, Bruderman I. Hypophosphatemia as a reversible cause of refractory ventilatory failure. Crit Care Med 1983; 11: 908-9.

## Varón de 46 años con síndrome vertiginoso y parálisis facial

### 46 years-old male with vertiginous syndrome and facial paralysis

Bazo Fariñas Antonio V.<sup>1</sup>, Blasco Morente Gonzalo<sup>2</sup>, Risco Solanilla José Carlos<sup>3</sup>, Cano Lucas Lorena E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de salud "Valdepasillas". Badajoz

<sup>2</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup> Centro de salud "San Roque". Badajoz

#### Resumen

Varón de 46 años que acude a servicio de urgencias por presentar vómitos alimentarios, mareo y fiebre de 38°C de dos días de evolución. En la exploración física destacaban hipoestesia y paresia en lengua y hemicara izquierda, acompañado de presencia de vesículas en CAE. Tras una exploración física minuciosa llegamos al diagnóstico.

#### Abstract

A 46 year-old comes to the emergency department because of vomiting, dizziness and temperature of 38°C. Physical examination revealed hypoesthesia and palsy of left facial side and tongue, accompanied by the presence of vesicles in CAE. After a meticulous physical examination we got the diagnosis.

**Palabras clave:** Vómitos, vesículas, hipoestesia, zoster, Ramsay Hunt

**Keywords:** Vomiting, vesicles, hypoesthesia, zoster, Ramsay Hunt

#### HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 46 años de edad con antecedentes personales de hiperreactividad bronquial. No fumador. Niega consumo de alcohol u otras drogas. En tratamiento habitual con Omeprazol y Propionato de fluticasona.

Acude a servicio de urgencias por presentar náuseas y vómitos de características alimentarias junto con mareo y fiebre termometrada de 38°C. En anamnesis dirigida, refiere haber presentado también disfagia, parestesia de hemicara izquierda y lengua de aproximadamente dos días de evolución además de prurito, vesículas y rubefacción en el pabellón auricular izquierdo.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Al examinar al paciente, presentaba las siguientes constantes: TA: 142/81 mmHg, frecuencia cardíaca de 97 latidos por minuto, temperatura de 38.1°C y saturación de O<sub>2</sub> de 98%. Mostraba un aceptable aspecto general, orientado y colaborador, eupneico en reposo, sin trabajo respiratorio y sin deshidratación cutáneo-mucosa. Las funciones superiores estaban conservadas, sin alteraciones del lenguaje, con pupilas isocóricas normorreactivas, motilidad extrínseca ocular normal. Balance muscular 5/5 en extremidades con asimetría facial, hipoestesia y parálisis en hemicara izquierda acompañada de desviación de comisura oral hacia la derecha con disgeusia en lado izquierdo de la lengua y



Figura 1. Imagen en la que se observan las lesiones vesiculosas características del herpes óptico localizadas en el pabellón auricular del paciente.

descenso de ceja izquierda. No existía rigidez de nuca y los signos meníngeos fueron negativos. No existían ni disimetrías ni diadococinesias. En la exploración otoscópica se hallaron signos flogóticos en pabellón auricular y en CAE de oído izquierdo junto con vesículas. No se encontraron adenopatías retroauriculares, cervicales ni supraclaviculares. La auscultación cardiorrespiratoria resultó rítmica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado y sin ruidos sobreañadidos. La exploración abdominal fue normal así como la de MMII. No había otras lesiones cutáneas además de las ya mencionadas en oído izquierdo.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En urgencias se extrajeron muestras para hemograma y bioquímica. El hemograma presentaba una Hemoglobina de 14 g/dl, con Hematocrito de 42,2%, 5000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (Neutrófilos 73.5%, Linfocitos 13.4% y Monocitos 12.8%) con 177.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. En la bioquímica destacan función renal, iones y enzimas hepáticas normales. Los estudios analíticos se exponen en la tabla 1.

HEMOGRAMA	BIOQUÍMICA
Hemoglobina 14,0 g/dl	Glucosa 101 mg/dl
Hematocrito 42,2 %	Urea 27 mg/dl
VCM 86,3 fl	Creatinina 1.18 mg/dl
HCM 28,7 pg	Filtrado glomerular >60 ml/min
CHCM 33.2 g/dl	Proteínas totales 7.5 g/dl
RDW 13.9	Albúmina 5 g/dl
Leucocitos 5.000/mm <sup>3</sup>	Sodio 140 mmol/l
Neutrófilos 3.700/mm <sup>3</sup> (73.5%)	Potasio 4.5 mmol/l
Linfocitos 700/mm <sup>3</sup> (13.4%)	GOT/AST 20 UI/l
Monocitos 600/mm <sup>3</sup> (12.8%)	GPT/ALT 28 UI/l
Plaquetas 177.000/mm <sup>3</sup>	

Tabla 1. Estudios analíticos en el servicio de urgencias.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante este caso es conveniente precisar es si la parálisis facial es de tipo central o periférico. La parálisis facial de origen central presenta una importante discrepancia entre afectación de movimientos faciales voluntarios y emocionales así como preservación de los músculos frontal y orbicular de los párpados pues poseen una inervación bilateral. Por tanto, en nuestro caso excluimos dicha posibilidad con la anamnesis y la exploración física.

Dentro de las parálisis faciales periféricas contemplamos la eventualidad de una parálisis facial idiopática (de Bell) y otras posibilidades menos frecuentes como tumores, la enfermedad de Paget, infecciones bacterianas (Sífilis, lepra y enfermedad de Lyme) así como infecciones víricas (Epstein Barr, Sarampión, Rubeola, Rabia, parotiditis, VIH, Citomegalovirus y el síndrome de Ramsay-Hunt). Puesto que la parálisis no era bilateral, desechamos otros diagnósticos como el síndrome de Guillain-Barré, Mononucleosis infecciosa y Sarcoidosis.

### DIAGNÓSTICO FINAL

Debido a la presencia de vesículas en CAE del oído izquierdo y la clínica que presentaba el paciente se hizo el diagnóstico de síndrome de Ramsay Hunt. La afectación de los nervios facial y auditivo por reactivación del virus varicela zoster latente en el ganglio geniculado ocasionó dichas lesiones en el pabellón auricular y la parálisis facial del mismo lado junto con otalgia y el síndrome vertiginoso.

### EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico se realizó tratamiento inicialmente con 250mg de Aciclovir intravenoso para después llevar a cabo tratamiento con 250mg de Famciclovir cada 8 horas durante 7 días asociado a 60mg de Prednisona oral cada 24 horas durante 7 días con pauta descendente. En revisión posterior a las dos semanas el paciente mostraba una notable mejoría clínica de la parálisis aunque en el momento actual no ha llegado a conseguir una remisión completa de la misma.

### CONCLUSIONES

El síndrome de Ramsay Hunt consiste en una parálisis facial periférica acompañada de una erupción vesicular eritematosa en la oreja o en la boca cuyo responsable es el virus varicela zoster (VZV). Existen varias formas clínicas de la parálisis facial y rash y otros signos y síntomas frecuentes como acúfenos, pérdida de audición, náuseas, vómitos, vértigo y nistagmo. La incidencia de la parálisis motora oscila entre el 1 y el 5% de los pacientes y suele iniciarse posteriormente a la erupción, afectando a regiones musculares cuya inervación corresponde al dermatomo afectado. En comparación con la parálisis de Bell (parálisis facial sin erupción), los pacientes con síndrome de Ramsay Hunt a menudo tienen parálisis más grave en el inicio y es menos probable que se recupere completamente. El tratamiento con Prednisona y Aciclovir puede mejorar el resultado según series de estudios retrospectivos, aunque faltan ensayos de tratamiento aleatorizado prospectivo por realizarse. En el único estudio prospectivo de los pacientes con síndrome de Ramsay Hunt, el 14% desarrolló vesículas después de la aparición de debilidad facial. Por tanto, el síndrome de Ramsay Hunt inicialmente puede ser indistinguible de la parálisis de Bell. La parálisis de Bell se asocia significativamente con la infección por el virus del herpes simple (VHS). A la luz de lo conocido la seguridad y eficacia de los medicamentos antivirales contra VZV o VHS, se debe considerar el tratamiento precoz de los pacientes con síndrome de Ramsay Hunt o parálisis de Bell durante 7-10 días de Famciclovir (250 mg, tres veces al día) o Aciclovir (800 mg, cinco veces al día), así como con Prednisona oral (1mg/kg/día durante 3-5 días). El tratamiento de estos pacientes con Aciclovir y Prednisona dentro de los 7 días del inicio se ha demostrado que mejora el resultado de la recuperación de la parálisis facial.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gilden D. Functional anatomy of the facial nerve revealed by Ramsay Hunt syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2013 Feb;80(2):78-9. PMID:23376910
- Riancho J, Villalobos I. [Ramsay Hunt syndrome]. *Med Clin (Barc).* 2013 Jan 19;140(2):96. Nakamura Y, Matsumoto H. Case of atypical Ramsay-Hunt syndrome who presented with severe vertigo and vomiting. *No To Hattatsu.* 2012 Jan;44(1):66-8.
- Lee HY, Kim MG, Park DC, Park MS, Byun JY, Yeo SG. Zoster sine herpette causing facial palsy. *Am J Otolaryngol.* 2012 Sep-Oct;33(5):565-71. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Joo

- YE, Lim SC. Herpes zoster laryngitis accompanied by ramsay hunt syndrome. *J Craniofac Surg.* 2013 Sep;24(5):e496-8.
4. Gómez-Torres A, Medinilla Vallejo A, Abrante Jiménez A, Esteban Ortega F. Ramsay-Hunt syndrome presenting laryngeal paralysis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013 Jan-Feb;64(1):72-4.
  5. Van Le M. Image diagnosis: Ramsay Hunt syndrome. *Perm J.* 2012 Fall;16(4):51-2.
  6. Alicandri-Ciufelli M, Aggazzotti-Cavazza E, Genovese E, Monzani D, Presutti L. Herpes zoster oticus: a clinical model for a transynaptic, reflex pathways, viral transmission hypotheses. *Neurosci Res.* 2012 Sep;74(1):7-9.
  7. Finsterer J, Bachtar A, Niedermayr A. Favorable Outcome of Ramsay Hunt Syndrome under Dexamethasone. *Case Rep Med.* 2012;2012:247598.
  8. Prognostic factors in herpes zoster oticus (ramsay hunt syndrome). Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V. *Otol Neurotol.* 2011 Aug;32(6):1025-30. PMID:21725270

## Amputación estética del cuarto metacarpiano de la mano izquierda a un varón joven: resultado funcional

Aesthetic amputation of fourth metacarpal left hand in a young man: functional result

Peral Infantes Isabel María<sup>1</sup>, García Aguilar Ignacio<sup>2</sup>, Pulido Albertus Francisca<sup>2</sup>, Gómez Zubeldía Claudio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FEA de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Santa Ana de Motril, Granada

<sup>2</sup>MIR de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Santa Ana de Motril, Granada

<sup>3</sup>Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Santa Ana de Motril. Granada

### Resumen

Las amputaciones en la extremidad superior pueden ser el resultado de un traumatismo, de una elección concreta de tratamiento de deformaciones genéticas, o de una patología, como un tumor maligno.(1)

Las amputaciones totales o parciales de los dedos son más frecuentes en varones y en menores de cinco años de edad.

Presentamos el caso de un varón de dieciocho años que presenta una fractura abierta de falange proximal del cuarto dedo de la mano izquierda. Se realiza osteosíntesis con agujas de kirschner y antibioterapia intravenosa. El paciente evoluciona a una rigidez de la articulación interfalángica proximal y de la articulación interfalángica distal del 4º dedo.

Se indica una artrodesis de la articulación interfalángica proximal, presentando en el postoperatorio una osteomielitis de la falange proximal.

Se decide una amputación estética del cuarto radio para conseguir una mano funcional.

### Abstract

Upper extremity amputations can be the result of trauma, a specific choice of treatment of genetic disorder or a pathology such as a malignancy.

The total or partial amputations of the fingers are more common in men and in children under five years of age.

We report the case of an eighteen year-old man who has an open fracture of proximal phalanx of the fourth finger of the left hand. Osteosynthesis with Kirschner wires and intravenous antibiotic therapy was performed. The patient develops a rigidity of the proximal interphalangeal joint and the distal interphalangeal joint of the 4th finger. Arthrodesis of the proximal interphalangeal joint, posing on postoperative period an osteomyelitis of the proximal phalanx.

Palabras clave: Amputación estética, resultado funcional

Keywords: Aesthetic amputation, functional result

### INTRODUCCIÓN

La indicación de la amputación de todo el metacarpiano (o radio) es frecuente después de un traumatismo, una infección o como parte de la resección de un tumor. (2)

La decisión para mejorar un muñón de amputación de un dedo de la mano, acortamiento o reconstrucción después de la mutilación, está basada en múltiples factores. Algunos factores dependen del paciente: edad, situación psicológica, actividad laboral, las expectativas estéticas de la mano y de ocio. Otros factores

dependen de la herida, mecanismo de acción y lesiones anatómicas. La abstención terapéutica, las prótesis y la rehabilitación están entre las opciones. No debe olvidarse que el aspecto y la edad del paciente van estrechamente unidos para conseguir una mano útil y funcional. (3)

La pérdida de un solo radio afecta a la fuerza funcional definitiva de la mano. En la amputación del cuarto radio se prefiere no realizar transposición debido a las potenciales complicaciones, fundamentalmente la pseudoartrosis, que conlleva la transposición y la necesidad de una inmovilización postoperatoria prolongada. (2)



Figura 1.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de dieciocho años que sufre un accidente de moto. El paciente sufre una fractura-luxación abierta grado II de Gustilo de la falange proximal del cuarto dedo de la mano izquierda. En el tratamiento de urgencia se procede a lavado y desbridamiento de la herida, y osteosíntesis con dos agujas de kirschner de la fractura. Se instaura tratamiento con antibioterapia intravenosa según protocolo hospitalario. El postoperatorio evoluciona favorablemente y el paciente es dado de alta hospitalaria con antibioterapia oral.

El paciente es seguido en consulta externa de traumatología. La herida evoluciona sin signos de infección y se retiran las agujas de kirschner a las seis semanas de la cirugía. Se inicia fisioterapia urgente de los dedos de la mano izquierda bajo la supervisión del servicio de Rehabilitación.

A los tres meses de la fractura, el paciente presenta rigidez de la articulación interfalángica proximal y distal del 4º dedo de la mano izquierda. Se diagnostica de algodistrofia del cuarto dedo de la mano, con rigidez articular de las interfalángicas proximal y distal. Una mano no funcional.

La decisión de realizar una nueva intervención quirúrgica depende de que se trata de un paciente joven, activo, con actividad laboral relacionada con la construcción. El objetivo es conseguir un cuarto dedo que no impida la función de prensión/agarre de la mano. Se decide realizar una artrodesis de la articulación interfalángica proximal del 4º dedo. Se realiza una artrodesis abierta de la articulación interfalángica proximal del 4º dedo y se fija con dos agujas de kirschner. En el postoperatorio la mano presenta un resultado funcional aceptable por el paciente.

En el seguimiento postquirúrgico, el paciente presenta una osteomielitis de la falange proximal del 4º dedo de la mano izquierda, con pseudoartrosis séptica de la artrodesis de la articulación interfalángica proximal.

Se reinterviene quirúrgicamente al paciente. Se procede a la retirada de las agujas de kirschner, se realiza desbridamiento quirúrgico, cultivo y antibioterapia intravenosa específica y aislamiento del paciente.

En un intento de dar solución a este caso, con el objetivo de conseguir una mano izquierda funcional en un paciente joven, con una infección activa en un dedo distrófico, se le propone la amputación estética del cuarto radio. El paciente acepta la intervención quirúrgica.

### TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se trata de un procedimiento poco habitual. A continuación exponemos los pasos más importantes:

- Incisión de piel y de tejido subcutáneo.
- Incisión del tendón extensor.
- Disección subperióstica.
- Desarticulación carpometacarpiana.
- Desinserción de la musculatura intrínseca.
- Sección del paquete neurovascular.
- Se referencian y seccionan los ligamentos intermetacarpianos profundos.
- Sección de los tendones flexores.
- Desinserción del resto de inserciones fasciales.
- Extirpación del radio digital.
- Recolocación de los cabos nerviosos.
- Aproximación de los radios digitales adyacentes o transposición con aproximación seguida del cierre de la piel.
- Vendajes.

El resultado es una mano funcional con cuatro dedos, estéticamente aceptable por el paciente.



Figura 2. Desarticulación carpometacarpiana y sección de los tendones flexores

## DISCUSIÓN

Una lesión severa de un dedo medio de la mano compromete la función y la apariencia de la mano. La amputación primaria de un radio elimina las secuelas de un dedo medio, como dedo en garra, y unifica la disociación radial y ulnar de la mano creando una mano de cuatro dedos. (4)

La resección de un radio estrecha la palma y reduce la función de pinza. Se crea un hueco formado por la ausencia un dedo, especialmente cuando son los dedos medio y anular: los objetos pequeños pueden caerse por esa zona. (2)

Un adecuado tratamiento depende de la comprensión de la anatomía y función de la mano, de la habilidad para comunicarse claramente con el paciente y de conocer el repertorio de técnicas quirúrgicas para seleccionar la línea más apropiada de tratamiento. (5)

La rehabilitación de pacientes con amputaciones digitales es un proceso complejo que debe tomar en consideración todos los factores, tales como la función, factores psicológicos, sociales y profesionales que influyen en el paciente.

En la bibliografía se han comparado los resultados de la amputación del radio reconstructora o secundaria. La resección primaria del radio se relaciona con un menor coste total respecto a la propia lesión y con una incapacidad posterior. (2)

La mayoría de los pacientes refiere un resultado satisfactorio con la funcionalidad y la estética de la mano. (6)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jebson PJ, Louis DS: Amputaciones. Green's operative Hand Surgery.1939-1984. 2007.
2. Peymer CA, Wheeler DR, Barrett A, Goldschmidt PG: Hand function following single ray amputation. J Hand Surg (Am) 24:1245-1248,1999.
3. Erhard L; Medina J; Zabo S; Pajardi G; Foucher G. Secondary treatment of digital mutilations: reconstrucción or amputation. Annales de chirurgie plastique et esthetique (2002), 47(1), 47-56.
4. Sood MK; Elliot D. Amputation of the middle ray in the primary treatment of severe injries of the central hand. Plastic and reconstructive surgery (2000), 106 (1), 115-8.
5. Blair JW; Moskal MJ, Chirstine M. Revision amputation achieving macimum function and minimizing problems. Hand clinics (2001), 17(3), 457-71.
6. Steichen JB, Idler RS. Results of central ray resection without bony transposition. J Hand Surg (Am), 1986 Jul; 11(4): 466-74.

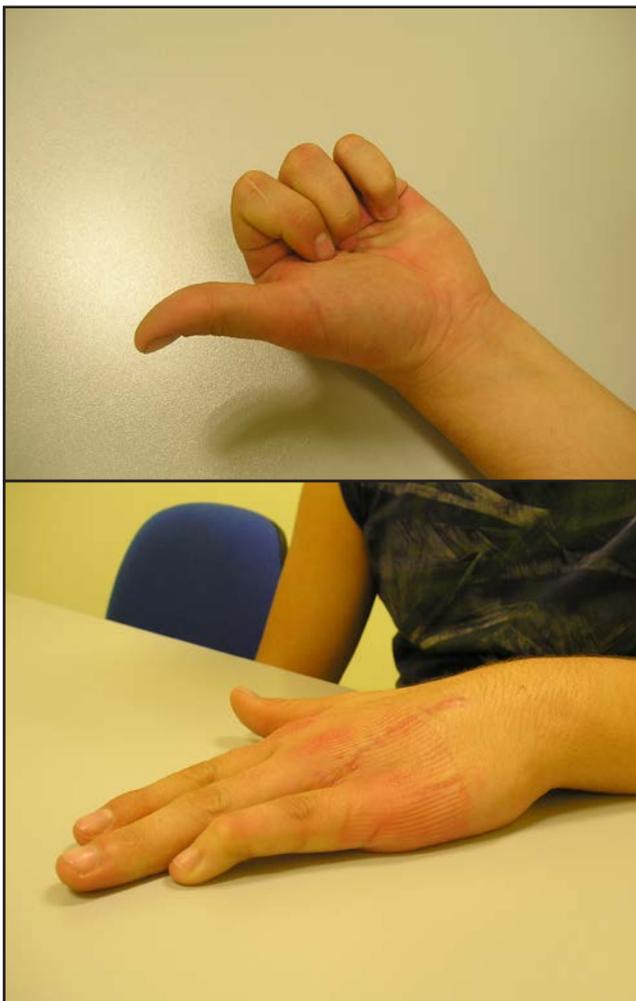


Figura 3.

## Queratosis seborreicas eruptivas: Son siempre un marcador paraneoplásico?

Eruptive seborrheic keratoses: It is always a paraneoplastic marker?

Pérez-López Israel, Blasco-Morente Gonzalo, Martínez-López Antonio, Naranjo Díaz M.José, Ruiz-Villaverde Ricardo

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Estimado editor;

Presentamos el caso de una mujer de 23 años con antecedentes personales de Síndrome de Noonan e inmunodeficiencia multifactorial en control por la Unidad de Hematología de nuestro hospital por Anemia hemolítica autoinmune Ig G que precisa tratamiento continuo con corticoterapia sistémica (controlada en la actualidad con prednisona 10 mg/día) y ciclos de inmunoglobulinas intravenosas (Dosis de 5gr/trimestral). Desde el punto de vista dermatológico había precisado revisión en varias ocasiones en nuestra unidad para control de Dermatitis seborreica y cuadros de Pitiriasis versicolor con buena respuesta a imidazólicos tópicos.

Días después de su último ingreso la paciente desarrolló de forma eruptiva la aparición de pápulas marronáceas múltiples en el área frontal (Fig.1.) y subpalpebral que previamente no presentaba y de la que se requirió nuestra valoración. En el examen dermatoscópico las lesiones se caracterizaban por ausencia de retículo pigmentado, terminación abrupta de borde, pseudocomedones (Fig.2A.) y proyecciones papilomatosas (Fig.2B.) siendo dichas características compatibles clínica y dermoscópica con queratosis seborreicas. La escisión tangencial de una de las lesiones mostró una lesión exofítica con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis excluyendo coilocitos y cambios citopáticos virales. Tras explicarle a la paciente la naturaleza de su proceso se decidió observación domiciliaria y valoración de su posible carácter autoinvolutivo.

Clásicamente el término queratosis seborreica eruptiva nos lleva a pensar en el signo de Lésner Trelat. Este signo fue originalmente descrito a principios del siglo XX y es considerado clásicamente como marcador de malignidad interna si bien cada vez son más autores los que discuten esta asociación (2). Posiblemente en ciertos casos en los que se asocia a acantosis nigricans y determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma gástrico o tumores del tracto digestivo e hígado esta asociación presenta mejores niveles de consistencia (3). No obstante, queda cada vez más patente, que hay otras situaciones que pueden desencadenar su aparición como el embarazo y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.



Figura 1. Pápulas queratósicas marronáceas múltiples en área frontal y subpalpebral.

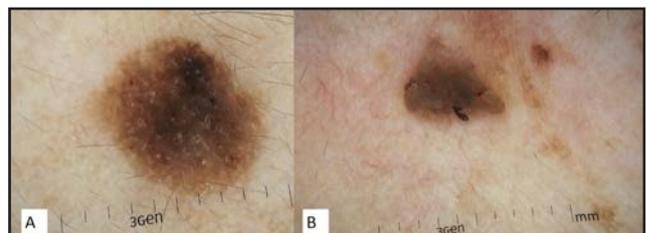


Figura 2. A. Dermoscopia polarizada: Tapones córneos, criptas y fisuras. B. Proyecciones papilomatosas marronáceas.

Las queratosis seborreicas eruptivas en su presentación clínica pueden ser múltiples (pe. por eritrodermias de causa ecematosas, psoriásica, atópica o pitiriasis rubra pilaris(4)) o localizadas (5-6) como en nuestro caso (pe. causadas por eccemas, placas localizadas de micosis fungoide, intertrigo, lepra lepromatosa, o en áreas previamente tatuadas, etc...).

Su fisiopatología es desconocida pero parece clara la necesidad de implicar a alguna molécula que mimetice la acción del factor de crecimiento epidérmico segregada por los linfocitos en respuesta a los cambios inflamatorios a nivel local para favorecer su aparición. Otras teorías abogan por una infección viral, factores traumáticos (debido a la mayor aparición en zonas de pliegue o espalda) o incluso el papel de *Malassezia spp* dado el vínculo que muchos autores establecen entre dermatosis seborreica y queratosis seborreicas (7).

En el diagnóstico diferencial consideraremos verrugas vulgares, planas y nevus melanocíticos compuestos principalmente.

No podemos concluir en nuestro caso cuál ha sido el factor desencadenante en nuestra paciente, la dermatitis seborreica que ocasionalmente precisa control por nuestra unidad o las inmunoglobulinas administradas en su último ciclo terapéutico, que hayan contribuido en algún punto de la cascada inflamatoria a su aparición. En cualquier caso creemos importante resaltar esta entidad y desvincularla de su frecuente consideración como marcador paraneoplásico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams MG. Acanthomata appearing after eczema. Br J Dermatol 1956;68:268-71.
2. Lavery MJ, Parish LC, Lambert PC, Lee RE, Lambert WC. The sign of Leser-Trélat: is it really so?--for your eyes only. Skinmed. 2014;12:76-8.
3. Onajin O, Comfere NI. Co-occurrence of malignant acanthosis nigricans and the Leser-Trélat sign in a patient with hepatocellular carcinoma. Int J Dermatol. 2014 Jul 11. doi: 10.1111/ijd.12096.
4. Gleeson CM, Chan I, Griffiths WA, Bunker CB. Eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic pityriasis rubra pilaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:217-8.
5. Monteagudo B, Alvarez-Alvarez C, López-Mouriño VM. Queratosis seborreicas eruptivas desencadenadas por eccema. Actas Dermosifiliogr. 2005;96:130.
6. Nicolle E, Bessis D, Guilhou JJ. Seborrheic keratosis erupting in a tattoo. Ann Dermatol Venereol. 1998;125:261-3.
7. Borenstein M, Mirzabeigi M, Vincek V. Pityrosporum and seborrheic keratosis: an association. Dermatol Online J. 2005 1;11:3.

## La célula. Trescientos cincuenta años de historia (1665-2015)

The cell. Three hundred fifty years of history (1665-2015)

Antonio Campos

Catedrático de Histología de la Facultad de Medicina de Granada  
y Académico de las Reales Academias de Medicina de Andalucía Oriental y Nacional de Medicina

### Resumen

En Septiembre de 1665, hace 350 años, en el libro titulado *Micrographia*, Robert Hooke acuñó el término célula. Tras sucesivas aportaciones en 1838 y 1839 se postula por Matthias Schleiden y Theodor Schwann la teoría celular que constituye una de las más importantes teorías en la historia de la Biología y que Santiago Ramón y Cajal confirma definitivamente con sus investigaciones al extenderla en 1888 al tejido nervioso. La utilización del concepto de célula en la medicina ha pasado a partir de entonces por tres etapas que se han superpuesto hasta llegar a nuestros días: la célula como unidad estructural y funcional de nuestro cuerpo, como asiento de las lesiones y por tanto de la enfermedad y como agente terapéutico en la nueva medicina regenerativa. De una mera denominación descriptiva a una eficaz realidad explicativa y resolutive, eso ha significado para el ser humano los trescientos cincuenta años de la célula

### Abstract

In September 1665, 350 years ago, in the book titled *Micrographia* written by Robert Hooke the term cell was coined. After successive contributions Matthias Schleiden and Theodor Schwann in 1838 and 1839 postulate the cell theory, one of the most important theories in the history of biology that was definitively confirmed in 1888 by Santiago Ramon y Cajal, when his research extended the theory at the nervous tissue. The use of cell concept in medicine has passed thereafter through three stages to reach the present time: the cell as a structural and functional unit of our body, as the seat of the lesions and therefore for the diseases and as a therapeutic agent in the new regenerative medicine. From a simple descriptive name until an effective and useful reality. That is, at the present time, for the human being the meaning of the cell after three hundred and fifty years of the history

En septiembre de 1665, hace trescientos cincuenta años, se publica en Londres bajo los auspicios de la Royal Society el libro titulado "*Micrographia*" (Fig.1) (1,2,6). Se trata de uno de los libros de ciencia más importantes publicados en el siglo XVII y del primer "bestseller" científico de la historia al venderse en un solo día los mil doscientos ejemplares de su primera edición. Robert Hooke (1635-1703), el autor del libro, conocido como el Leonardo inglés (3), dibuja y describe en el mismo, utilizando un microscopio de su invención (Fig.2), las primeras imágenes del mundo invisible que nos rodea. En sus páginas identifica las características microscópicas de cincuenta y siete muestras vegetales, animales e inertes y las imágenes de tres observaciones telescópicas. Entre sus descripciones más afortunadas destaca la primera que se hace de la célula como entidad biológica; un término, el de célula, que acuña para identificar las celdillas que conforman la textura del corcho y que compara con pequeñas cajas o celdas (Fig. 3). El término procede de la palabra latina *cella* que significa habitación pequeña y que Hooke utiliza y aplica como metáfora de las celdas de un panal (4, 5, 6).

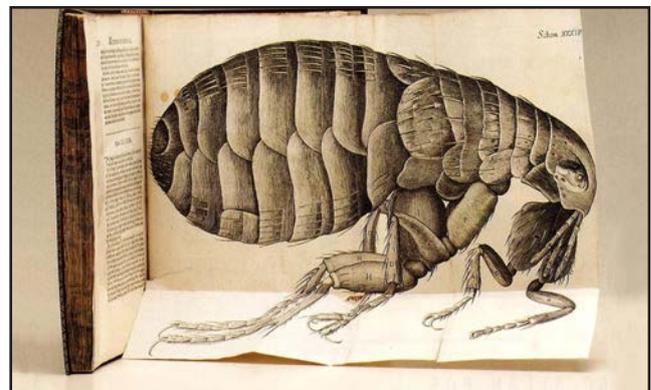


Fig. 1. *Micrographia*, libro publicado por Robert Hooke en 1665 en el que por primera vez se identifica y utiliza el término célula. Ilustración de un dibujo de Hooke.



Fig.2. Microscopio de Hooke.

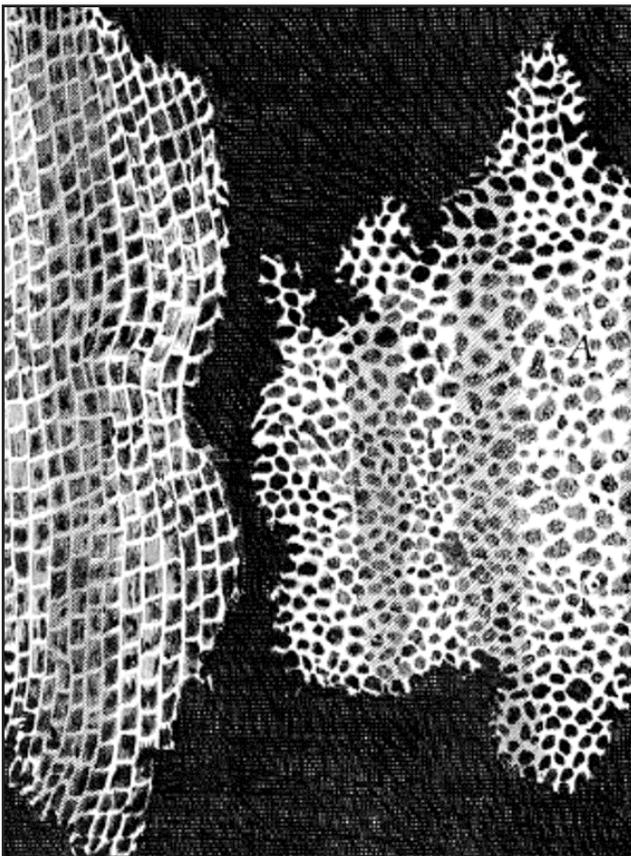


Fig. 3. Dibujo de Hooke en el que se representan las celdillas del corcho, primera identificación de la célula.

Con posterioridad a la pionera descripción de Hooke, y durante más de ciento cincuenta años, se siguen identificando células de distinto tipo, "libres" y "empotradas" que con-

tribuyen progresivamente a enriquecer el conocimiento microscópico de los seres vivos (2). Entre las aportaciones más importantes destacan las de los holandeses Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) y Jan Swammerdan (1637-1680) que describen numerosos corpúsculos y organismos unicelulares y la del botánico escocés Robert Brown (1773-1858) que identifica por primera vez en 1831 el núcleo de las células (6).

## LA TEORÍA CELULAR

Con el avance de la técnica microscópica y de la preparación y el tratamiento de los tejidos la observación microscópica mejora considerablemente. En 1838 el botánico Matthias Schleiden (1804-1881) (Fig.4) postula que las estructuras elementales de las plantas están constituidas por células y por productos derivados de ellas. En 1839 el zoólogo Theodor Schwann (1810-1882) (Fig.4) formula el mismo principio aplicado a los tejidos animales atribuyendo a las células el carácter de unidades elementales dotadas de vida propia cuya multiplicación determina el crecimiento de los organismos (3,5,6). Las aportaciones de ambos científicos constituyen el fundamento de la teoría celular, una de las teorías unificadoras y generalizadoras más importantes en la historia de la biología y una de las que más ha incidido en la historia de la medicina. Se ha escrito que, con independencia de algunas aportaciones previas, los nombres de Schleiden y Schwann están tan íntimamente asociados al concepto de la teoría celular como los de Watson y Crick a la molécula del ADN (6)

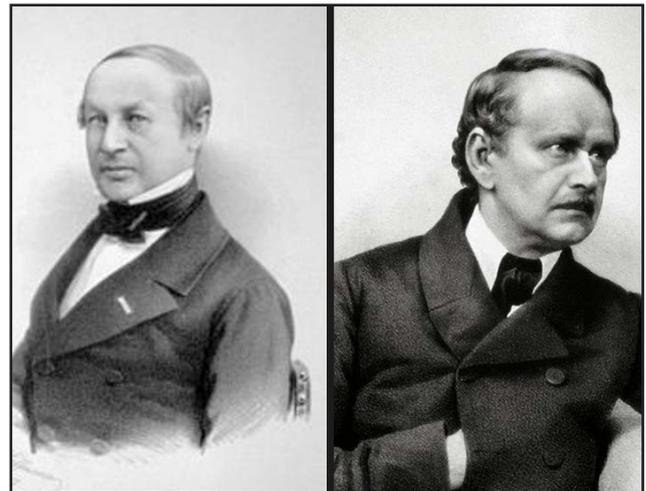


Fig. 4. Matthias Schleiden y Theodor Schwann autores de la teoría celular según la cual la unidad elemental de los seres vivos es la célula.

El paradigma de la teoría celular se completó años más tarde con las aportaciones de autores como Robert Remak (1815-1865), Rudolf Virchow (1821-1902) y Albert Kölliker (1817-1905) que demostraron que las células se originan siempre a partir de otras preexistentes y que las mismas constituyen el último elemento estructural capaz de existencia autónoma al nutrirse, crecer y reproducirse como un minúsculo organismo ya vivan independientemente o asociadas con otros elementos (3,5,6).

En España la teoría celular fue introducida por el profesor de la Facultad de Medicina de Granada Mariano López Mateos (1802-1863) en su libro "Tratado de Histología y Ovología", publicado en 1853 (7,8) y confirmada definitivamente a nivel internacional cuando Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) (Fig.5) la extiende al tejido nervioso al demostrar en 1888 que las neuronas existentes en el mismo son también sus unidades celulares elementales (9).



Fig.5. Santiago Ramón y Cajal que confirmó la teoría celular al extenderla al tejido nervioso.

### LA CÉLULA Y LA MEDICINA

A partir de ese momento la relación entre la célula y la medicina convergen de forma definitiva. Tres son, a este respecto, las distintas etapas que podemos distinguir en esa interrelación; etapas que sucesivamente se han ido superponiendo hasta llegar a nuestros días. En la etapa inicial, tras postularse la teoría celular, la célula se interpreta como la unidad estructural y funcional básica que compone nuestro cuerpo y conforma nuestros tejidos. Desde entonces el avance en el conocimiento de la célula como sustrato de nuestra corporeidad ha sido extraordinario y a ello ha contribuido la continua mejora de los instrumentos microscópicos y de las técnicas histológicas e histoquímicas. Sobre el significado que la célula sigue teniendo hoy en la construcción del edificio *corporal* baste recordar las palabras pronunciadas hace unos años en Madrid por Sydney Brenner. *La célula*, señalaba el premio Nobel de Medicina, y no el genoma, es el nivel correcto en el que centrar cualquier investigación sobre nuestra construcción corporal. Debemos, añade, averiguar cuantas células hay en el organismo, como se relacionan y cómo actúan y de este modo quizá podamos obtener información sobre las bases que subyacen en las interacciones que existen entre las células y entre estas y los tejidos (10).

A partir del último tercio del siglo XIX se desarrolla una segunda etapa en la relación entre la célula y la medicina al interpretarse la primera como la unidad estructural básica en la que asienta la enfermedad. La figura fundamental que impulsa este avance es Rudolf Virchow (1821-1902) (Fig.6), que en su famoso libro "Patología Celular" (11) afirma que *"la tan buscada esencia de la enfermedad es la célula alterada"*. A partir de ese momento investigar una enfermedad supone necesariamente identificar las alteraciones celulares y tisulares existentes en las lesiones. El gran avance de la medicina en el siglo XX tiene por tanto su origen en la posibilidad de diagnosticar microscópicamente las mismas.

En la tercera y última etapa, la que transcurre en nuestros días, la célula se interpreta, también, como un agente terapéutico imprescindible en la nueva medicina regenerativa (12). A este respecto es importante recordar que desde sus orígenes la medicina ha utilizado básicamente cuatro formas de curar: la palabra, la física, la química y la cirugía, desde el calor o el frío a las radiaciones, desde las plantas medicinales a los fármacos sintéticos, desde el bisturí más elemental al sistema robótico más sofisticado. En los últimos años, sin embargo, ha surgido un nuevo instrumento terapéutico al comprobarse que las células y los tejidos por ellas formados también curan. Y no solo a través de trasplantes o transferencia de células, de los que fueron exitosos pioneros los premios Nobel Joseph Murray (1919-2012) (13) y Donald Thomas (1920-2012) (14) (Fig.7) sino, también, a través

de tejidos artificiales que se crean en los laboratorios con células madre y biomateriales diversos, mediante lo que en nuestro días se conoce como ingeniería tisular (15,16). Esta nueva terapéutica es la innovación fundamental que ha irrumpido en la medicina de nuestro tiempo y que tiene, también, a la célula como protagonista; un cambio del que no somos todavía conscientes en todo su significado histórico.

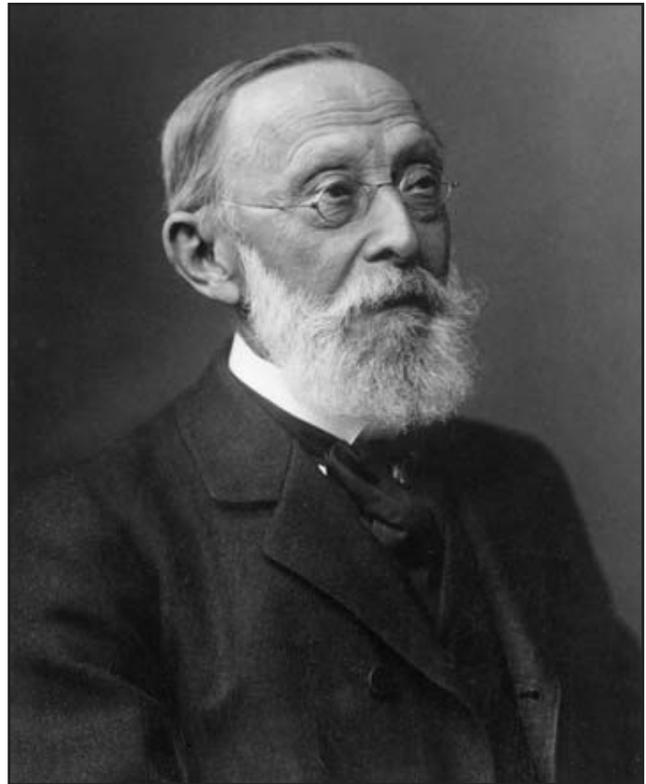


Fig. 6. Rudolf Virchow autor que identifica la enfermedad con la célula alterada.

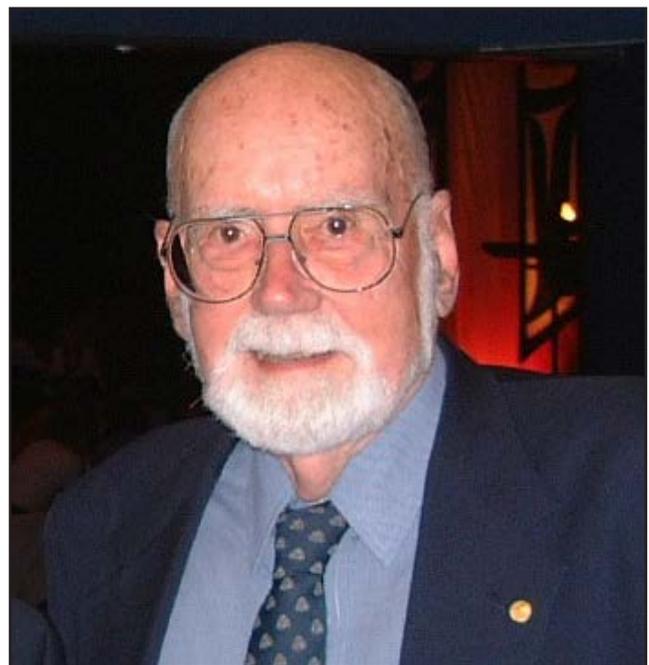


Fig.7. Donald Thomas que con el trasplante de médula ósea inicia la terapia con células.

Cuando los coetáneos de Robert Hooke leyeron por primera vez, en septiembre de 1665, la palabra célula aplicada a las celdillas del corcho no debieron dar al término recién nacido más importancia que la que resulta de nominar algo novedoso hasta entonces ignorado. Cuando trescientos cincuenta años más tarde nuestros coetáneos oyen o leen la palabra célula pueden visualizar, comprender e incluso imaginar la estructura de su corporeidad, la naturaleza de su enfermedad o la posibilidad de una nueva esperanza terapéutica. De una mera denominación descriptiva a una eficaz realidad explicativa y resolutive, eso ha significado para el ser humano los trescientos cincuenta años de historia de la célula.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barcat, J. A. Robert Hooke. *Medicina*. 63, 753-756, 2003
2. De Robertis E, D. P , De Robertis E. M. F. *Biología celular y molecular*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1981
3. Chapman, A. England's Leonardo Robert Hooke (1635-1703) and the art of the experiment in restoration England. *Proc R Inst GB* 67, 239-275, 1996
4. Harris, Henry. *The Birth of the Cell*. Yale University Press, New Haven, 1999
5. Ortiz Picón J. M *Citología General* Ed. Labor. Barcelona 1947
6. Mazzeo P (1999) A unifying concept: the history of cell theory. *Nature Cell Biology* 1:13-15.
7. Arechaga J, Olagüe G, García Ballester L (1976). La introducción de la teoría celular en España. Ed. Universidad de Granada. Granada
8. López Mateos M *Tratados de Histología y Ovología*. Imprenta De Juan María Puchol. Granada. 1853
9. Campos A (2006). Legacy of Cajal to the Spanish culture. *Ann. R. Acad. Nac. Med.* 23(2):287-291.
10. Brenner, S. *Mi vida en la ciencia*. Universidad de Valencia. Valencia. 2006 y comunicación personal
11. Virchow R *Cellular pathologie*. Hirschwald A. Berlin. 1858.
12. Campos, A *La célula y el tejido como medicamento*. De la médula ósea al tejido nervioso. Discurso de apertura.. Universidad de Granada .2013
13. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH *Kidney Transplantation Between Seven Pairs of Identical Twins*. *Ann. Surg.* 148: 343, 1958
14. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 257:491-496, 1957
15. Langer R, Vacanti JP *Tissue engineering*. *Science* 260:920-926. 1993
16. Campos A. *Cuerpo, histología y medicina*. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular. Discurso de ingreso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 2004.

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

### NORMAS GENERALES

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

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

#### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto.

La revista ACTUALIDAD MÉDICA no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

#### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

#### AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

#### REVISIÓN POR PARES

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

#### LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ACTUALIDAD MÉDICA. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ACTUALIDAD MÉDICA se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado

por todos los autores y remitido al editor ACTUALIDAD MÉDICA. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

#### ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección [www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es) en el enlace de Envío de Manuscritos, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

#### NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

##### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/mesh-browser.cgi>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

##### ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Ori-

nales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

##### ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

##### CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

##### CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

##### CRÍTICA DE LIBROS

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

## CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

- Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo

- Nombre y Apellidos de los autores

- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores

- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

- Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede

- Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio).

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

- Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados

- Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos

- Agradecimientos

- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Tablas

Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

- Figuras

Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

## DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

### COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria

de la revista ACTUALIDAD MÉDICA será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ACTUALIDAD MÉDICA (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

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

- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ACTUALIDAD MÉDICA, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ACTUALIDAD MÉDICA sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

#### PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, ACTUALIDAD MÉDICA informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ACTUALIDAD MÉDICA se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

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

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

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

#### AGRADECIMIENTOS

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

#### POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ACTUALIDAD MÉDICA se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

ACTUALIDAD MÉDICA, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

1 de abril de 2015.

# VIII PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA MARÍA JULIA CASTILLO CONVOCATORIA 2015

## OBJETIVOS

- Promover la **investigación** oncológica
- Apoyar su **desarrollo** científico
- Reconocer la labor realizada por los **investigadores**

CONVOCA



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER  
*San Francisco Javier y Santa Cándida*  
*Gran Cruz de Beneficencia. Distrito Blanco*

COLABORAN



Facultad de Medicina  
Universidad de Granada



Real Academia de Medicina y Cirugía  
de Andalucía Oriental  
Granada

EL PREMIO  
CUYA DOTACIÓN ES DE **6000 €**,  
SE CONCEDERÁ AL MEJOR TRABAJO PUBLICADO  
POR INVESTIGADORES ESPAÑOLES,  
EN REVISTAS NACIONALES O EXTRANJERAS,  
EN EL ÁMBITO DE LA ONCOLOGÍA  
BÁSICA O CLÍNICA EN EL AÑO 2015

Bases de la convocatoria en la página web de la fundación  
[www.fundacionanticancer.es](http://www.fundacionanticancer.es)

Fundación Benéfica Anticáncer San Francisco Javier y Santa Cándida  
Facultad de Medicina. Avenida de la Investigación, 11. Torre B - 2ª Planta  
18016 Granada Teléfono y Fax: 958 20 65 07

---

# ACTUALIDAD M É D I C A

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

---



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