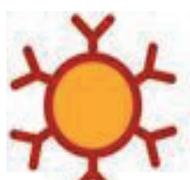


ANUARIO

2024

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA



Cátedra de Alergia



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

ÍNDICE

Prólogo Javier Fernández	4
Oportunidades del SPSS statistics en la investigación en Medicina clínica Javier Muriel	8
Noticias relacionadas con nuestro máster	12
ARTÍCULOS ESPECIALES	15
Análisis de líquido sinovial mediante microscopía óptica polarizada Irene Calabuig Sais , Mariano Andrés Collado	15
Evolución de los Ingresos hospitalarios por lepra en España (1997 a 2021) según el Registro de Altas de Hospitalización Isabel Belinchón-Romero , Blanca Figueres-Pesudo, José-Manuel Ramos-Rincón	21
Hacia una Medicina Apropriada en el siglo XXI Javier González de Dios	24
Intoxicaciones agudas en el adulto atendidas en el Servicio de Urgencias Hospitalaria en Alicante, España José-Manuel Ramos-Rincón, Álvaro Lirón-García, Pere Llorens	28
Utilidades de revisar la bibliografía. Ejemplo: Historia de la evidencia de las estatinas en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica Vicente Arrarte Esteban	32
Efectos neuropsiquiátricos del montelukast en niños: los problemas a la hora de conocer la seguridad de los medicamentos Pedro Zapater	36

Edita: Máster Universitario Investigación en
Medicina Clínica

Dirección: Avda., de la Universidad s/n 03202
Elche

Tfno: +34 966658500

Dirección electrónica:

secretaria_master_medclin@goumh.umh.es

Prólogo

La Investigación clínica en los momentos actuales

Por Javier Fernández

Director del máster en investigación en medicina clínica

Todos estaríamos de acuerdo en que para investigar además de la motivación personal se requiere inversión y recursos. En España y en Medicina la motivación no falta, pero los recursos son escasos por lo que la mayoría tiende a realizar investigación clínica de casos, de series muy cortas y con los propios recursos que produce la clínica asistencial. Rara vez nos metemos en las “ómicas” si no estamos en un grupo de investigación consolidado, como tampoco nos metemos en estudios con animales, o conjunto con otros grupos dada nuestra falta de relación o más bien de conocimientos sobre lo que están haciendo al lado, bien de nuestra propia puerta, o bien de otros departamentos o universidades cercanas. Esto podría justificarse por ser un país pobre donde todos tememos que los otros nos quiten el mendrugo de pan de nuestra investigación.

Es curioso que dentro del Sistema Sanitario de cualquiera de nuestras autonomías se incluyen objetivos de investigación entre sus planes estratégicos como indica Parés-D (1). Sin embargo, los institutos de investigación sanitaria están dedicando recursos a la investigación de base de sus centros, no básica, incluidos cursos preferentemente estadísticos, como si toda la investigación se pudiera realizar retorciendo los números hasta que canten. Los sistemas de asistencia sanitaria informatizados no están hechos para poder extraer información clínica, están más hechos para extraer información de gasto o de control farmacéutico. Pero a pesar de ello los profesionales son capaces de estrujar los datos, muchas veces de forma manual para sus casos o series en general pequeñas o a veces grandes que asombran por la cantidad de tiempo requerido para su consecución.

Pero hete aquí que la inteligencia artificial (IA) que va a ser capaz de que profesionales de otros países más avanzados que nosotros, extraigan toda esa información, sin que los verdaderos creadores de esos datos tengamos participación en ello. Nosotros seguimos distraídos en aprender estadística que nunca sabremos utilizar al grado que requiere una investigación de vanguardia o de epidemiología siempre básica porque la avanzada requiere tanto tiempo que nunca vamos a disponer del mismo, o de cuidados básicos de salud, o de cursos especiales que cuentan mucho a la hora de estar en una bolsa de trabajo o en un Oferta pública de Empleo (OPE). Pero hay muy pocos cursos sobre como filtrar el conocimiento científico que se produce sin

estar mediatizado por los laboratorios que quieren que utilicemos sus productos. Pocos cursos en gestión de tus referencias bibliográficas, para poderlas utilizar o compartir de una manera más rápida y automatizada que no manual como seguimos haciendo la mayoría de nosotros.

A pesar de estos malos augurios, somos capaces de crear comités o comisiones que comparten protocolos asistenciales, intercambian conocimientos de forma interdisciplinaria, pero siempre dentro de un orden establecido desde hace más de 70 años, donde en cada servicio solo puede haber especialistas con una misma titulación, donde las unidades mixtas son una rareza o verdaderamente unidades, compuestas de un solo miembro que tiene un enorme interés y arrojo y es capaz de seguir solo adelante. A pesar de haber informáticos en los hospitales estos residen en un servicio aparte, a pesar de haber economistas u otras profesiones rara vez se mezclan en la consecución de objetivos de investigación.

Además, si nos centráramos en realizar nuestra asistencia basada en la evidencia científica mejoraríamos nuestros indicadores clínicos (2). Y no será por falta de recursos puesto que nuestras bibliotecas tienen o son capaces de tener a nuestra disposición la última revista que queramos conseguir. Pero cuanto tiempo tenemos al día para buscar en nuestra biblioteca cualquier tema asistencial o de nuestra investigación, no veo la biblioteca llena ni los recursos online saturados de tanta asistencia. Es verdad que a veces buscamos en ciertas plataformas como UpToDate y nos damos por contentos si resolvemos algún caso, pero no es una práctica frecuente ni de todos nosotros. Preferimos el traspaso pasivo de información desde congresos o reuniones a la búsqueda activa o a estar abonados a recibir información específica no comercial de ciertas plataformas. Pero nuestra mayor queja sigue siendo la falta de tiempo o la conciliación entre trabajo y vida privada como principal barrera para realizar cualquier tipo de investigación (3). Es verdad que en nuestra actividad asistencial dedicamos un tiempo a las sesiones clínicas, bien sobre nuestros pacientes, bien sobre nuestra especialidad especialmente si tenemos residentes a nuestro cargo. Y también es verdad que se ha avanzado mucho en tener comités o comisiones interdisciplinarias donde se estudian y deciden tratamientos específicos o comités de investigación donde se estudian los proyectos o ensayos clínicos, pero todavía nos faltan reuniones específicas sobre nuestra propia investigación.

Nuestra Master surge de esta falta de formación en investigación clínica que detectamos en el Grado de Medicina, aunque algunos profesores lo intenten denodadamente. Tenemos una parte formativa en metodología de la investigación en la que no descuidamos la estadística, pero no solo a nivel teórico sino también a nivel práctico iniciando a nuestros estudiantes en programas como Excell o SPSS. Es verdad que no pretendemos conseguir especialistas, pero si al menos que sepan de que están hablando cuando hablen con estadísticos y epidemiólogos para concretar su investigación. Quizás no dediquemos mucho tiempo a la documentación científica o la elaboración de un proyecto de investigación, pero al menos se ponen las bases para que uno mismo pueda desarrollar más estas habilidades. También es verdad que aplicar la evidencia científica a nuestra práctica habitual no se consigue del todo con una asignatura, aunque sea básica, pues es difícil de entender que para aplicarla bien debemos de revisar la evidencia científica de forma estructurada y eso en el estado actual de las cosas es muy manual. Espero que la IA nos ayude a automatizar esa

revisión de forma automática y rápida y nos diga si lo que estamos leyendo es útil y se puede aplicar a nuestra asistencia.

En las asignaturas optativas pretendemos estar al día en las mejores herramientas para el desarrollo de nuestra investigación, con asignaturas que van desde los ensayos clínicos, a las técnicas, o desde las nuevas herramientas web a cómo escribir un artículo de investigación, pasando por la investigación cualitativa, tantas veces olvidada, la investigación en gestión clínica o las revisiones sistemáticas o los metaanálisis. Pero no podríamos dejar pasar la nueva gestión de la información o creación de todo tipo sin añadir una asignatura que nos abra la puerta a la aplicación de la IA en nuestra vida. No pretendemos hacer especialista en IA sino abrir los ojos a la necesidad de prepararnos para utilizarla, tanto en nuestra actividad investigadora como asistencial.

El reto de nuestro Máster no es conseguir unos puntos más para la OPE sino en despertar un verdadero interés en la investigación e iniciar a los estudiantes en herramientas que convenientemente trabajadas les puedes facilitar hacer una verdadera investigación clínica competitiva en el mundo actual. Además, pretendemos que su Trabajo Fin de Máster les sirva tanto como aprendizaje de cómo realizar un proyecto, como darles confianza en que lo pueden desarrollar en el futuro.

Referencias

1. D. Parés. ¿Cómo desarrollar una investigación clínica de calidad? Revista de Calidad Asistencial. 2017; 32(3): 125-126. DOI: 10.1016/j.cali.2017.04.001.
2. Emparanza JL, Cabello JB, Burls AJE. Does evidence-based practice improve patient outcomes? An analysis of a natural experiment in a Spanish hospital. J Eval Clin pract. 2015; 21: 1059-65. DOI: 10.1111/jep.12460.
3. Keswani SG, Moles CM, Morowitz M et al. Basic Science Committee of the Society of University Surgeons. The future of basic science in academic surgery: identifying barriers to success for surgeons-scientists. Ann Surg. 2016; 16:1.
4. Master Universitario en Investigación en Medicina Clínica/ Master's Degree in Research in Clinical Medicine. <https://mastermedcli.umh.es/>

Figuras:



Global news partnerships: Le Monde and Prisa Media

OpenAI have partnered with international news organizations Le Monde and Prisa Media to bring French and Spanish news content to ChatGPT. 13 de marzo de 2024.

<https://openai.com/>

Anuarios del Máster de Investigación en Medicina Clínica.

<https://mastermedcli.umh.es/anuario/>

Oportunidades del SPSS statistics en la investigación en Medicina clínica

Dr. Javier Muriel ^{1,2}

¹ Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH)

² Plataforma de Farmacogenética aplicada a la Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)**.

Características del software SPSS Statistics

El análisis estadístico es un aspecto esencial en cualquier investigación, ya que una vez detectado un problema o necesidad, haber diseñado el proyecto y obtenido y recogido los datos generados, va a ser la herramienta de la que dispondremos para obtener los resultados y a través de ellos, extraer conclusiones que generen un conocimiento, aplicable en este caso a la medicina clínica, que sería el fin último de nuestra investigación.

Para realizar estos análisis, los distintos softwares estadísticos disponibles actualmente han permitido a los investigadores de la biomedicina trabajar de una forma relativamente autónoma a la hora de realizar el análisis estadístico de sus investigaciones.

Existen numerosas opciones con diferente potencia y niveles de complejidad, entre los que se encuentran Stata, Graphpad Prism o R project. Entre ellos, destaca por sus características, el software *SPSS Statistics* (perteneciente a la compañía estadounidense IBM), un paquete de software ampliamente utilizado que proporciona potentes herramientas para el análisis estadístico en una amplia gama de campos, incluyendo las ciencias de la salud y biomédicas.

Entre sus características más ventajosas, cuenta con una interfaz operativa que resulta sencilla e intuitiva para el análisis de datos. De esta forma, permite gestionarlos y analizarlos de una forma que reconocemos como familiar, sin necesidad de tener que aprender o escribir código informático. Por otra parte, permite ejecutar estadísticas de distintos niveles presentando un gran abanico de pruebas estadísticas empleadas en investigación biomédica. Resulta muy importante que la información generada, nuestros análisis, nuestros resultados, etc. son fácilmente exportables en diferentes formatos según nos interese. Además, resulta flexible en tanto en cuanto ofrece distintas opciones de adquisición. La versión más actual disponible a través de su página web ¹, es la versión 29.0.0. A través de ella, se pueden consultar las distintas modalidades orientadas a estudiantes, investigadores, corporaciones o educadores, con funcionalidades adaptadas a cada caso.

En cuanto a sus posibles limitaciones, pese a su manejo asequible, sí es preciso cierta experiencia previa con software de manejo y análisis de datos; los reportes de resultados pueden contener un nivel excesivo de información que puede confundir al usuario principiante; o se pueden presentar casos en los que al realizar una acción, nos devuelva una nota de error que no sea lo suficientemente clara como para corregir o solucionar el problema. En cualquier caso, a través de la web del software, se dispone de numerosas guías de aprendizaje, vídeos demostrativos y manuales de ayuda para cada una de las versiones comercializadas ¹.

Su balance, por tanto, es muy positivo para los objetivos del Master Universitario de Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), siendo un software de referencia con potencial utilidad durante el transcurso del mismo así como de las futuras investigaciones por parte del alumnado.

Oportunidades del *SPSS Statistics* aplicadas a la investigación biomédica

En cuanto a su potencial aplicabilidad el campo de la biomedicina, *SPSS Statistics* puede ayudar a los profesionales médicos a comprender las relaciones entre diversas variables médicas, como la edad del paciente, el sexo, el historial clínico y los resultados de salud. Así, *SPSS Statistics* puede ser una herramienta indispensable para analizar datos provenientes de ensayos clínicos, estudios observacionales o encuestas a pacientes, entre otros diseños ². Determinar si existe una diferencia significativa entre un grupo experimental y un placebo, si el nuevo fármaco es eficaz o identificar la frecuencia de acontecimientos adversos de los fármacos, son sólo algunos ejemplos de su posible utilidad.

Entre sus funcionalidades, nos permite como usuarios crear bases de datos y variables, así como transformarlas y recodificarlas, seleccionar y segmentar datos, importar y exportar archivos en diferentes formatos.

En cuanto a la estadística descriptiva, se pueden calcular las medidas de tendencia central (media y mediana), su dispersión (desviación estándar, cuartiles, rango, entre otras) así como obtener tablas de frecuencias o proporciones.

Incluye las pruebas habituales de estadística inferencial tanto en variables categóricas (Prueba Chi-cuadrado de Pearson, prueba exacta de Fisher, Test McNemar, entre otras) como cuantitativas (T de Student de una muestra, dos muestras independientes, medidas repetidas, U de Mann-Whitney, Wilcoxon, análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y prueba de Kruskal-Wallis, entre otras).

A su vez, se pueden realizar pruebas de regresión lineal simple/múltiple, regresión logística (modelos predictivos y explicativos), análisis de supervivencia (Curvas Kaplan-Maier) o evaluación de una prueba diagnóstica: sensibilidad, especificidad y valores predictivos, entre muchas otras opciones.

A estas funciones “conocidas” se suman, en sus últimas versiones, nuevas funcionalidades entre las que destacan el *SPSS Decision Trees* que permite elaborar árboles de clasificación y decisión para identificar grupos y relaciones y predecir

resultados, o el *SPSS Data Preparation* que aplica técnicas avanzadas para agilizar la etapa de preparación de datos, ofreciendo resultados de análisis de datos más rápidos y precisos.

Ante la irrupción de nuevas opciones tecnológicas que incluyen técnicas de Inteligencia Artificial, el software SPSS además de ofrecer análisis estadístico avanzado, integra una amplia biblioteca de algoritmos de *machine learning*, análisis de textos y el diseño de visualizaciones, que permite generar efectos visuales que mejoran la legibilidad y entendimientos de los gráficos.

Por todo ello, no es de extrañar la popularidad de SPSS en investigación biomédica. En el análisis bibliométrico de Masuadi et al. 2021³, se describió la tendencia y el uso de las herramientas estadísticas disponibles y los diferentes diseños de estudio asociados a ellas. Entre los programas estadísticos empleados en los más de 10.000 artículos incluidos, el SPSS fue la herramienta estadística más utilizada (52%) seguida de SAS (13%) y Stata (13%). El uso SPSS se acentuó a partir de 2007 (Figura 1) y fue más notorio en estudios observacionales (61%) y experimentales (65%). Por otro lado, Review Manager (44%) y Stata (38%) fueron los programas estadísticos más empleados en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

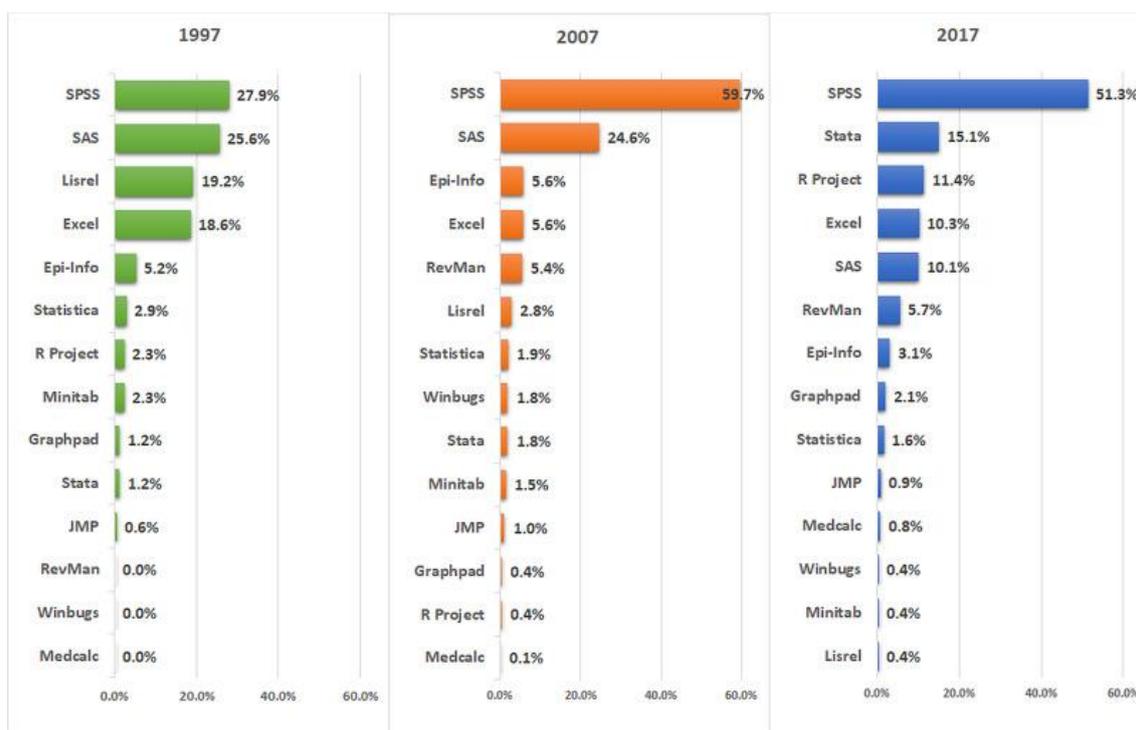


Figura 1. Porcentaje de uso de cada software estadístico en investigación médica en los años 1997, 2007 y 2017. Imagen extraída de 2021 Masuadi et al. *Cureus* 13(1): e12639. DOI 10.7759/cureus.12639 bajo Creative Commons Attribution License.

Enfoque docente aplicado en el Master de Investigación en Medicina Clínica

Por los diferentes motivos enunciados en la introducción, se considera al *SPSS Statistics* como el software estadístico con mayor adecuación al contenido del Master Universitario de Investigación en Medicina Clínica de la UMH. Tal es así, que su utilidad percibida a través de las asignaturas de “Metodología de la Investigación I y II”, así como de cara a que el alumnado haya adquirido competencias en el análisis estadístico y afrontar la exitosa realización de su correspondiente TFM, se creó el curso INTRODUCCIÓN Y MANEJO DEL SOFTWARE SPSS STATISTICS (Curso SPSS), llevándose a cabo su primera edición durante el curso 2022-2023.

Para acceder al *SPSS Statistics* a través de la UMH, que dispone de licencia para su uso, se debe acceder al escritorio virtual siguiendo las indicaciones para estudiantes y/o profesorado, según corresponda. El contenido del curso SPSS, diseñado e impartido por el Prof. Javier Muriel, está estructurado a través de 6 diferentes sesiones. El bloque conformado por las 3 primeras contiene una introducción al software SPSS, incluyendo el manejo de variables, funcionalidad y la estadística descriptiva. El bloque que conforman las 3 últimas sesiones, contiene la estadística inferencial, incluyendo los análisis de variables cualitativas y cuantitativas. A lo largo de ellas, se pretende dotar al alumno de los conocimientos y las habilidades necesarios para manejar datos, así como llevar a cabo los distintos tipos de análisis descriptivos e inferencias estadísticas básicas de uso habitual en investigación en Medicina Clínica en el software *SPSS Statistics*.

Desde la presente edición (2023-2024), se incorpora como novedad, que en caso de superar la evaluación del Curso SPSS, se otorgará al alumno, un diploma/certificado de superación del curso equivalente a 20 horas.

Referencias

1. IBM SPSS Statistics (último acceso en febrero de 2024). <https://www.ibm.com/es-es/products/spss-statistics>
2. SPSS Statistics: A Comprehensive Guide to Data Analysis in Medicine, Social Sciences, and Psychology (23 de febrero de 2023). <https://statxperts.com/en/blog/>
3. Masuadi E, Mohamud M, Almutairi M, Alsunaidi A, Alswayed AK, Aldhafeeri OF. Trends in the Usage of Statistical Software and Their Associated Study Designs in Health Sciences Research: A Bibliometric Analysis. *Cureus*. 2021 Jan 11;13(1):e12639. doi: 10.7759/cureus.12639. PMID: 33585125; PMCID: PMC7872865.

Noticias relacionadas con nuestro máster...

Entrevista con la doctora Esther Caparrós, subdirectora del Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica en lengua inglesa.



Estudió Biología en la Universidad de Alicante cursando el doctorado en la Universidad de Murcia, en el Departamento de Bioquímica, Biología Molecular “B” e Inmunología. Ha realizado estancias en distintos centros de Investigación nacionales e internacionales, y cuenta con una larga y prestigiosa carrera como docente e investigadora en la UMH.

En primer lugar, darle la enhorabuena por su papel tan relevante en el master internacional de Investigación en medicina clínica. ¿Ilusionada ante este nuevo reto?

Muchas gracias y muy ilusionada. La verdad es que es un reto importante dado que significa abrir un nuevo camino y opción para los alumnos interesados en realizar nuestro Máster, y para todos los profesionales que trabajan en él. Es un reto que afrontan creo que con el mismo respeto y ánimo con el que me enfrento en este caso yo también.

¿Cuáles son los objetivos más importantes del Máster en lengua inglesa?

El Máster tiene como objetivo principal dar nuevas oportunidades para aquellos alumnos que puedan provenir de Universidades ubicadas fuera de España, aunque está abierto también a alumnos nacionales que prefieren estudiar en esta lengua. Abrir nuestro

Máster a nivel internacional proporcionará una posibilidad de intercambio adicional con otras Universidades y esperamos que se puedan establecer vínculos académicos y profesionales que permitan adquirir competencias adecuadas para los alumnos que se ajusten a sus carreras investigadoras.

¿A qué profesiones iría dirigido fundamentalmente este Máster?

El Máster va dirigido a profesionales del área de las Ciencias de la Salud en sentido amplio, y que tienen interés por aprender a desarrollarse en el campo de la investigación científica. Una vez los estudiantes terminan su Grado, pueden acceder a este Máster para realizar su tesis doctoral en un futuro ya que es un Máster que permite el acceso al doctorado además de a la formación específica en el área de la investigación clínica.

¿Cuáles son los retos a los que os habéis enfrentado para organizar esa edición del Máster??

Ha sido una gestión complicada, por la cumplimentación de toda la documentación y agendas necesarias, pero que gracias al Servicio de Gestión de Estudios de la UMH, hemos podido llevar y dirigir en el camino adecuado durante más de un año. En este tiempo hemos organizado un nuevo panel con profesorado adecuado para la docencia en inglés, y hemos empezado a generar toda la información disponible para los alumnos en esta lengua. Para ello contamos con el apoyo técnico de una administrativa experta en inglés, así como con el servicio de traducción profesional de colaboradores nativos.

¿Qué consejos darías a los estudiantes del Máster?

La verdad es que, como para todo, la clave es tener ganas e ilusión por aprender a llevar a cabo proyectos en el área de investigación clínica. Con el Máster, los alumnos se prepararán para crear, planificar, y transmitir el trabajo científico que realicen, y por esto, deben estar dispuestos a realizar un seguimiento continuo de todas las asignaturas. La clave es organización del tiempo y dedicación en las etapas en las que dura cada asignatura. Pero no deben preocuparse porque el conjunto de profesionales tanto administrativos como los propios profesores darán guía y soporte para los alumnos que lo cursen.

¿Cómo se realizará la difusión de este Máster y en que países se realizará dicha promoción?

La promoción se llevará a cabo principalmente por el Vicerrectorado de Relaciones Internacionales de la UMH, que realiza la difusión de nuestras propuestas de Máster en otras Universidades a nivel internacional. Por otra parte, daremos difusión tanto en revistas de divulgación académica, como en medios digitales para que pueda llegar al mayor número de alumnos potenciales. De momento el número de plazas será de 25, pero esperamos tenga éxito y debamos pedir ampliación de estas plazas a ANECA en un futuro próximo.

Actividades formativas para el profesorado del máster

Como en ediciones anteriores, el Máster Universitario en Medicina Clínica organiza **Actividades Formativas** para el profesorado de dicho máster que se hace extensible a otros profesores del Departamento de Medicina, otros departamentos y másteres.

Entre los cursos ofertados destaca un curso totalmente online con la ventaja de aprender llevando su propio ritmo en el campus virtual, dicho curso se denomina "**INTRODUCCIÓN Y MANEJO DEL SOFTWARE y manejo de software SPSS STATISTICS (BÁSICO - INTERMEDIO)**" impartido por el profesor Javier Muriel Serrano. Los objetivos del curso son:

1. Reconocer el entorno y funcionalidades básicas del software estadístico SPSS
2. Aprender el manejo y edición de datos a través de SPSS
3. Entender las potenciales aplicaciones de la estadística descriptiva e inferencial a través de SPSS
4. Realizar ejercicios prácticos de análisis estadísticos aplicados a la investigación biomédica a través de SPSS

Por otra parte, en formato presencial el máster organiza el curso

Curso INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y METAANÁLISIS” impartido por los profesores Fernando Borrás y Eva de Miguel.

En el curso se abordarán aspectos como la IA aplicada al análisis masivo de información científica. Tipos de datos utilizados en el análisis de textos científicos. b. Preparación de datos para su posterior análisis. c. Métodos de limpieza de datos para mejorar la calidad y la coherencia de los conjuntos de datos. Pre-procesamiento de textos para su posterior análisis. Implementación de análisis de textos en un corpus científico para extraer información relevante. a. Utilizar el algoritmo K-means para agrupar textos similares dentro de un corpus. b. Aprender a determinar el número óptimo de clusters para una agrupación eficaz. 4. Aplicación de técnicas de autoetiquetado basadas en los centros de los clusters para mejorar la interpretación de los resultados. a. Dominar la visualización de clusters para facilitar su interpretación y análisis. b. Analizar la distribución temporal de los clusters para identificar tendencias o patrones a lo largo del tiempo en la información científica analizada

Los objetivos del CURSO DE METAANÁLISIS se analizarán el estudio de las Revisiones sistemáticas Guía PRISMA: Utilidad para planificar y realizar revisiones 2. Creación de una unidad de Metaanálisis: Requerimientos mínimo

ARTÍCULOS DE NUESTROS PROFESORES DEL MÁSTER

Análisis de líquido sinovial mediante microscopía óptica polarizada

Por Irene Calabuig Sais (1), Mariano Andrés Collado (1,2)

1. Sección de Reumatología, Hospital General Universitario Dr. Balmis-ISABIAL, Alicante
2. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante

¿En qué contextos es importante? Aplicaciones

El análisis de líquido sinovial es, sin duda, una técnica básica y de gran utilidad en la práctica de la reumatología y en la investigación de las enfermedades reumáticas. Asimismo, esta técnica también resulta ventajosa en otras especialidades médicas, como medicina de familia o de urgencias, o incluso quirúrgicas, como traumatología.

Los trastornos musculoesqueléticos representan la primera causa de discapacidad a nivel global, entre los que se incluyen algunas enfermedades tan prevalentes como la artrosis, la gota o la artritis reumatoide [1]. Por este motivo, es conveniente realizar un estudio exhaustivo de estas patologías, con el fin de manejarlas y tratarlas de una forma eficaz, además de progresar en su conocimiento. En este sentido, el análisis de líquido sinovial resulta fundamental.

Ante un derrame articular de causa no conocida o una artritis sin diagnóstico, se debe realizar el análisis del líquido sinovial siempre que la obtención de una muestra de líquido sinovial sea posible [2]. Tanto su observación macroscópica como su visualización al microscopio óptico nos permitirán diferenciar entre enfermedades inflamatorias (incluso de origen séptico) o no inflamatorias en función de sus características. Pero más allá de eso, esta técnica se considera, con mucho, la prueba "oro" para el diagnóstico de las artritis microcristalinas, que son la causa más frecuente de artritis a nivel mundial [3, 4]. Dentro de este grupo, las más importantes son la gota, causada por cristales de urato monosódico (UMS), y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (PFC). Además de tratarse de enfermedades muy prevalentes, también son aquellas en las que el análisis de líquido sinovial resultará más rentable. Otro proceso microcristalino, aunque con afectación fundamentalmente periarticular, es el depósito de cristales de calcio básico (como la hidroxapatita), pero el tamaño de sus cristales (de pocos nanómetros) no los hace identificables con el microscopio óptico.

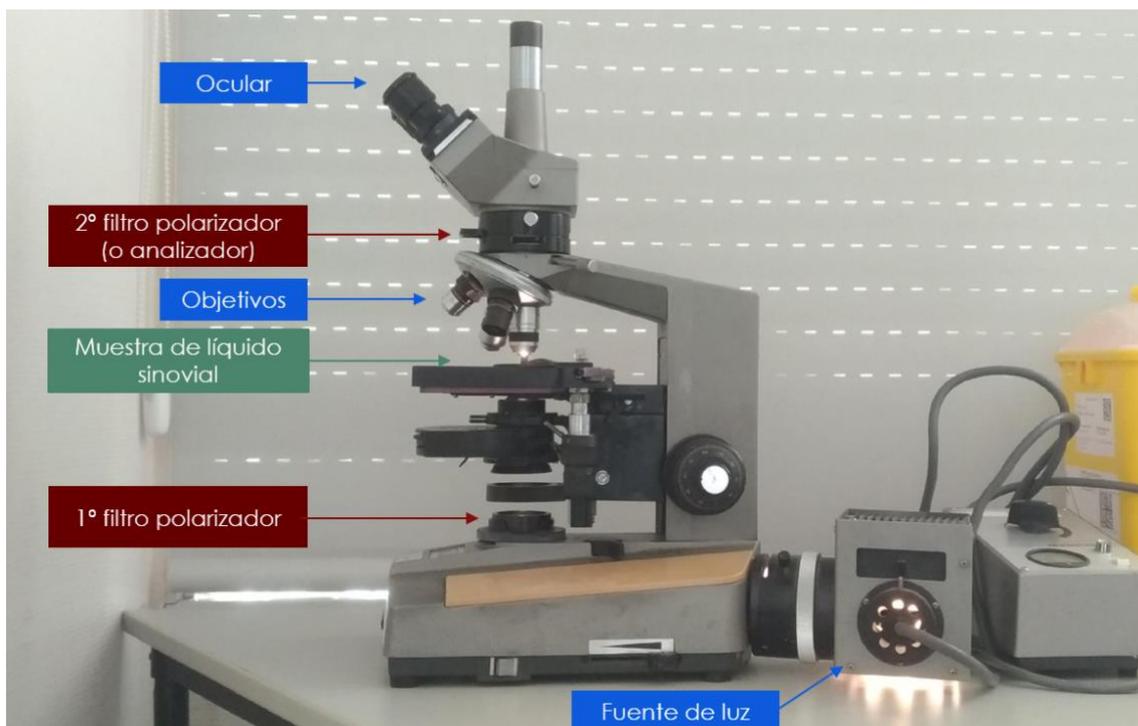
La muestra de líquido sinovial: preparación y conservación

Una vez se ha obtenido la muestra de líquido sinovial, habitualmente a través de una artrocentesis o punción de una articulación, es conveniente su análisis en fresco, sin necesidad de una preparación adicional, como la centrifugación, la fijación o la tinción. Para ello se ha de colocar una pequeña muestra en un portaobjetos, cubierta por un cubreobjetos. En caso de que no sea posible la visualización inmediata del líquido sinovial, o si se desea preservar el sobrante para una nueva visualización posterior, las condiciones óptimas para su conservación son su almacenamiento refrigerado a unos 4°C en tubos conteniendo heparina, para demorar la degradación celular que impida la visualización, sobre todo de los cristales de PFC [5].

Cabe destacar que, en preparaciones realizadas en laboratorios de anatomía patológica, pueden no encontrarse cristales de UMS, dado que la formalina, uno de los compuestos utilizados para la fijación de los tejidos, es capaz de disolverlos. No obstante, existen otros métodos, como el uso de alcohol [6] o los cortes por congelación, que no modifican su estructura.

El microscopio óptico polarizado

De forma resumida, el microscopio óptico polarizado consta de una fuente de luz (ordinaria), cuyo haz habitualmente incide en dirección vertical y en sentido superior, y de un ocular o visor, situado en el extremo superior del mismo. En el recorrido de este haz de luz se interponen dos filtros de polarización: el polarizador y el analizador. Cuando la luz traspasa el primer filtro (polarizador), ésta se transmite en un único plano; si el eje del segundo filtro (analizador) se encuentra en perpendicular al primero, la luz no lo traspasa, por lo que el campo se tornará oscuro (polarización). Entre ambos filtros se sitúa la platina, que es la plataforma sobre la que reposa la muestra preparada en un portaobjetos, y el revólver con los objetivos de magnificación.



El procedimiento en tres fases

El uso del microscopio óptico permite diferenciar los tipos de células presentes en el líquido sinovial, así como realizar una estimación de su número. No obstante, éste cobra una especial relevancia para la identificación de microcristales. Como se ha mencionado anteriormente, esta técnica continúa siendo la prueba “oro” para el diagnóstico definitivo de la gota y de la enfermedad por depósito de cristales de PFC, por encima de otras de uso muy extendido como la radiología simple o la ecografía [7].

La identificación de microcristales mediante microscopía óptica es un procedimiento sencillo, rápido y de fácil aprendizaje [8], que se realiza en tres fases que se detallan a continuación. Su visualización e identificación es posible mediante el uso exclusivo de la primera fase [9]. Las otras dos fases, especialmente la segunda, aportan información complementaria y útil para una mejor caracterización de los cristales y, por tanto, para el diagnóstico definitivo de las artritis microcristalinas.

Primera fase: microscopía de luz ordinaria

La luz ordinaria del microscopio óptico aporta información relativa a la morfología de los microcristales. Esta primera fase es suficiente para la detección e identificación de los cristales como UMS o PFC en el 96,8% de los casos [10]. Todos los cristales de UMS presentan una morfología acicular (en forma de aguja), aunque pueden ser de tamaños muy variables. Por su parte, los cristales de PFC son todos paralelepípedos, aunque adoptan formas muy variadas (rombos, rectángulos, e incluso agujas), motivo por el que su identificación puede resultar más desafiante, al poder ser confundidos con artefactos o suciedad del portaobjetos o del cubreobjetos.

En caso de no disponer de los filtros necesarios para aplicar el resto de fases del procedimiento, si el primer hallazgo es un cristal en forma de aguja, se debe continuar la búsqueda. Si se visualizan otros cristales de distintas morfologías, lo más probable es que se trate de cristales de PFC; si el líquido únicamente contiene cristales de morfología acicular, lo probable es que se trate de cristales de UMS. Además del cristal acicular como primer hallazgo, otro importante desafío en esta primera fase es la presencia, rara pero cada vez más frecuente, de ambos tipos de microcristales en un mismo líquido sinovial.

Tanto los cristales de UMS como los de PFC pueden encontrarse tanto dentro como fuera de los leucocitos del líquido sinovial, aunque existan un número escaso de estas células (como es el caso de líquidos no inflamatorios o mecánicos). Una característica distintiva de los cristales de PFC es su posibilidad de estar contenidas en vacuolas cuando se alojan dentro de las células [11].

Segunda fase: microscopía de luz polarizada simple

Esta segunda fase del procedimiento aporta información relativa a la presencia/ausencia e intensidad de la birrefringencia de los microcristales. Para obtener la luz polarizada simple rotaremos el filtro polarizador situado por debajo de la platina, con lo que el campo de visualización se tornará oscuro. Cuando la luz polarizada incide en estructuras

birrefringentes como son los cristales, ésta se descompone en dos haces, y sólo los componentes que emergen paralelamente al eje del analizador podrán atravesarlo, y podremos visualizar su brillo. Los cristales de UMS tienen una birrefringencia intensa, por lo que aparecerán con un brillo intenso en el campo oscuro. Por el contrario, la birrefringencia de los cristales de PFC suele ser débil o ausente [12].

La luz polarizada simple ha demostrado aumentar la sensibilidad para la detección de cristales de UMS del 94 al 100% [10], por lo que se considera la fase diagnóstica de mayor rentabilidad para éstos. Aplicarla permite detectar cristales de UMS de muy pequeño tamaño, gracias a su intensa birrefringencia, que en luz ordinaria pasarían desapercibidos.

En este punto cabe destacar la importancia de observar la morfología de los cristales con luz ordinaria (primera fase) previo al uso de luz polarizada. Además de los cristales, otros materiales como detritus o partículas de polvo o fibras pueden tener birrefringencia, habitualmente de gran intensidad.

Al contrario de lo mencionado para los cristales de UMS, la luz polarizada simple no resulta ser tan rentable para la detección de cristales de PFC. Debido a su escasa o nula birrefringencia, pueden pasarse por alto en el campo oscuro, por lo que la sensibilidad para su detección se reduce en esta fase diagnóstica del 99 al 76% [10].

Tercera fase: microscopía de luz polarizada compensada

La luz polarizada compensada, tercera fase del procedimiento, nos informa sobre el tipo de birrefringencia (elongación) de los microcristales. Para su aplicación utilizaremos el compensador rojo de primer orden, que habitualmente tiene indicada la dirección de su eje con una flecha, con lo que el campo de visualización se volverá magenta. Se trata de una placa que permite determinar el retardo en la longitud de onda del rayo de luz proveniente del eje largo de los cristales birrefringentes [13]. Los cristales de UMS tienen una elongación negativa, mostrándose de color amarillo (haz rápido de la luz descompuesta por el cristal) cuando se encuentran dispuestos en paralelo al eje del compensador, y de color azul cuando estén en perpendicular al mismo (haz lento), dado que el retardo de su longitud de onda es menor. En cambio, en el caso de los cristales de PFC, de elongación positiva, éstos aparecen de color amarillo cuando son perpendiculares al eje del compensador, y azules cuando están en paralelo, dado que el retardo de su longitud de onda es mayor.

Tal como ocurre en la microscopía de luz polarizada simple, la rentabilidad diagnóstica para los cristales de PFC no es tan elevada como para los cristales de UMS, que se posicionan fácilmente con respecto al eje debido a su morfología acicular. Sin embargo, los cristales de PFC tienen una amplia variabilidad de formas, y algunas de ellas, como los rombos, no se orientan claramente con respecto al eje.

Como se ha justificado anteriormente, las dos primeras fases pueden ser suficientes para la adecuada identificación de cristales. Esta fase añade la posibilidad de discernir entre cristal y artefacto en caso de que éste último presente una morfología similar a una aguja, o entre UMS y PFC cuando ambos coinciden en un mismo líquido sinovial.

Fiabilidad de la prueba: Grado de acuerdo interobservador

La reproducibilidad interobservador (o fiabilidad) es una propiedad clave para la implementación de un procedimiento en la investigación y en la práctica clínica. Ésta ha sido suficientemente demostrada para la microscopía óptica en la identificación de cristales en líquido sinovial. La mayoría de estudios comparaban la fiabilidad entre dos observadores, con índices kappa (κ) muy discrepantes, que oscilaban entre 0,5 y 0,96. Estos estudios incluían análisis muy variados en cuanto a la formación de los observadores (reumatólogos, patólogos y personal de laboratorio), a su nivel de experiencia (residentes y expertos), a los cristales examinados (UMS o PFC) y a la fase de la microscopía utilizada (luz ordinaria, luz polarizada) [8, 9, 14, 15]. Un estudio publicado recientemente compara la fiabilidad de la técnica cuando intervienen múltiples observadores (cinco en este caso), todos ellos reumatólogos y con diferentes grados de experiencia en el uso de la técnica [10]. En éste se obtiene un índice κ global de 0,74 (0,71 para la ausencia de cristales, 0,88 para cristales de UMS y 0,69 para cristales de PFC), lo que revela una buena fiabilidad.

Referencias bibliográficas

1. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006-2017.
2. Landewé RB, Günther KP, Lukas C, Braun J, Combe B, Conaghan PG, et al. EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):12-9.
3. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855.
4. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2575-84.
5. Pastor S, Bernal JA, Caño R, Gómez-Sabater S, Borrás F, Andrés M. Persistence of Crystals in Stored Synovial Fluid Samples. *J Rheumatol*. 2020;47(9):1416-1423.
6. Simkin PA, Bassett JE, Lee QP. Not water, but formalin, dissolves urate crystals in tophaceous tissue samples. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2320-1.
7. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-68.
8. Lumbreras B, Pascual E, Frasquet J, González-Salinas J, Rodríguez E, Hernández-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):612-5.
9. Pascual E, Tovar J, Ruiz MT. The ordinary light microscope: an appropriate tool for provisional detection and identification of crystals in synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(12):983-5.

10. Bernal JA, Andrés M, López-Salguero S, Jovaní V, Vela-Casasempere P, Pascual E. Agreement Among Multiple Observers on Crystal Identification by Synovial Fluid Microscopy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):682-688.
11. Schumacher HR, Fishbein P, Phelps P, Tse R, Krauser R. Comparison of sodium urate and calcium pyrophosphate crystal phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. Effects of crystal size and other factors. *Arthritis Rheum*. 1975;18(6 Suppl):783-92.
12. Andrés M, Vela P, Jovaní V, Pascual E. Most needle-shaped calcium pyrophosphate crystals lack birefringence. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1095-1098.
13. Phelps P, Steele AD, McCarty DJ Jr. Compensated polarized light microscopy. Identification of crystals in synovial fluids from gout and pseudogout. *JAMA*. 1968;203(7):508-12.
14. Pollet S, Coiffier G, Albert JD, Chales G, Guggenbuhl P, Perdriger A. Concordance between fresh joint fluid analysis by the rheumatologist and joint fluid analysis at the laboratory: Prospective single-center study of 180 samples. *Joint Bone Spine*. 2015;82(3):161-5.
15. Zavisanos A, Hasenstein T, Meyr AJ. Level of Agreement with the Microscopic Analysis of Joint Aspirate for the Diagnosis of Gout in the Lower Extremity. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2020;110(4):Article_6.

Evolución de los Ingresos hospitalarios por lepra en España (1997 a 2021) según el Registro de Altas de Hospitalización

**Isabel Belinchón-Romero¹, Blanca Figueres-Pesudo²,
José-Manuel Ramos-Rincón³**

1. Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ORCID: 0000-0002-6007-7320. email: ibelinchon@umh.es
2. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España. email: bfiguerespesudo@gmail.com
3. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ORCID: 0000-0002-6501-9867 email: jose.ramosr@umh.es

La lepra es una infección causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta a la piel y los nervios periféricos, y es responsable de complicaciones cutáneas y secundariamente óseas y neurológicas, pudiendo asociarse a marcada limitación funcional [1,2]. En las últimas décadas, se ha visto una disminución de la incidencia de lepra a nivel mundial, pasando de aproximadamente 752.417 casos en el año 2000 a 127.396 en 2020 [3-5]. En 2020, la mayoría de los casos ocurrieron en países con bajos recursos; concentrándose el 66,6% de los casos registrados en el sudeste asiático; seguido de 15,1% en América, 13,1% en África, 3,2 % en la Región del Mediterráneo Oriental y 2% en el Pacífico [3].

En España, la incidencia de la lepra ha ido disminuyendo en los últimos años, estimándose una incidencia del 1,6% durante la segunda mitad del siglo XX [6]. La inmigración en España se ha quintuplicado desde principios del siglo XXI hasta 2023. Muchas de estas personas proceden de países donde la prevalencia de la lepra no es despreciable [7,8]. De hecho, la mayoría de los nuevos casos de lepra en España comunicados son de ciudadanos extranjeros de países donde la lepra es endémica, como Brasil [5,9-12].

El objetivo del estudio es analizar la evolución de los ingresos hospitalarios por lepra en España desde el año 1997 hasta el 2021.

Estudio observacional de pacientes con lepra ingresados en hospitales españoles desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2021, a partir del Registro de Altas de Hospitalización, también conocido como conjunto mínimo básico de datos al alta del Ministerio de Sanidad español. Se han utilizado los códigos diagnósticos de lepra de

código internacional de enfermedades (CIE)-9 y CIE-10 para obtener los casos de lepra entre 1997 y 2021. Para el análisis temporal se reagruparon los 25 años del estudio en 5 quinquenios (1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2016, 2017-2021).

Durante el periodo de estudio se registraron 1387 episodios de lepra hospitalizados, de los cuales 807 eran varones (58,2%) y 580 mujeres (41,8%).

Respecto a la evolución temporal a lo largo de los 25 años del estudio agrupados por quinquenio. Los ingresos por lepra tienen una tendencia decreciente de 341 casos en el periodo 1997-2001 a 232 en 2017-2021.

Cabe destacar un aumento en la mediana de edad de los pacientes con lepra, que ha pasado de 65 años en el primer quinquenio (1997-2001) a 75 en el más reciente (2017-2021) ($p < 0,001$). Así como una disminución porcentual de los varones (de 66% a 44,7%) y un aumento de las mujeres (de 34% a 52,6% ($p < 0,001$)).

La mediana de la estancia hospitalaria disminuyó a lo largo del período del estudio (de 65 años en 1997-2001 a 75,5 en 2017-2021; $p = 0,002$). El número de pacientes con el diagnóstico de lepra no especificada disminuyó a lo largo de los años (62,2% a 21,6%; $p < 0,001$), en cambio el diagnóstico por lepra lepromatosa aumentó con el tiempo (26,1% a 45,7%; $p < 0,001$). Por otro lado, las complicaciones por lepra fueron constantes a lo largo de los años, a excepción del aumento de los casos por neuropatía ($p = 0,013$). La mortalidad fue constante (6,2% a 7,8%; $p = 0,253$).

Tabla 1. Evolución temporal de aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes ingresados con lepra en España (1997-2021)

Variables	1997-2001 N (%)	2002-2006 N (%)	2007-2011 N (%)	2012-2016 N (%)	2017-2021 N (%)	Valor de P*
Demográficas						
Edad						
Edad, mediana (RIC)	65 (57-72)	68 (57-75)	67 (40-76)	71 (54-79)	75,5 (64,5-83)	< 0,001
Sexo						
Hombre	225 (66%)	178 (57,6%)	154 (59%)	140 (57,4%)	110 (47,4%)	<0,001
Mujer	116 (34%)	131 (42,4%)	107 (41%)	104 (42,6%)	122 (52,6%)	
Demografía hospitalaria						
Estancia hospitalaria, mediana (RIC)	11 (5-19)	8 (4-17)	8 (4-15)	8 (4-18,5)	9 (5-31)	0,002
Exitus	21 (6,2%)	13 (4,2%)	12 (4,6%)	19 (7,8%)	18 (7,8%)	0,253
Diagnóstico de lepra al alta						
Lepra no especificada	212 (62,2%)	211 (68,3%)	159 (60,9%)	128 (52,5%)	50 (21,6%)	0,001

Lepra lepromatosa	89 (26,1%)	71 (23%)	75 (28,7%)	87 (35,7%)	106 (45,7%)	0,001
Lepra tuberculoide	30 (8,8%)	12 (3,9%)	16 (6,1%)	13 (5,3%)	9 (3,9%)	0,045
Lepra indeterminada	2 (0,6%)	3 (1%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0%)	0,456
Lepra dudosa	5 (1,5%)	5 (1,6%)	1 (0,4%)	0 (0%)	17 (7,3%)	0,001
Otras formas de lepra	4 (1,2%)	7 (2,3%)	8 (3,1%)	4 (1,6%)	6 (2,6%)	0,36
Complicaciones de la lepra						
Úlcera crónica	49 (14,4%)	42 (13,6%)	37 (14,2%)	32 (13,1%)	19 (8,2%)	0,059
Celulitis	18 (5,3%)	15 (4,9%)	16 (6,1%)	13 (5,3%)	7 (3%)	0,388
Osteomielitis	17 (5%)	7 (2,3%)	11 (4,2%)	14 (5,7%)	16 (6,9%)	0,102
Neuropatía	16 (4,7%)	15 (4,9%)	17 (6,5%)	21 (8,6%)	20 (8,6%)	0,013

*P valor de la prueba chi cuadrado de Person para las variables cualitativas y la prueba de U-Mann Whitney para las variables continuas. Abreviatura: RIC (recorrido intercuartílico)

En conclusión, los ingresos de los pacientes con lepra han disminuido a lo largo de los años, aún incluso viéndose sobrestimado por tratarse de pacientes crónicos que reingresan a lo largo de la vida por diferentes motivos. La edad de los pacientes ingresados por lepra, han aumentado. En cambio, la estancia media se ha reducido y no se han producido cambios en la mortalidad intrahospitalaria, ni en las complicaciones asociadas a la lepra.

Hacia una Medicina Apropriada en el siglo XXI

Javier González de Dios

Servicio de Pediatría.

Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante

El futuro de la medicina actual debe caminar hacia una sanidad más segura, eficiente y sostenible. Una práctica clínica que intenta resolver de la mejor forma posible la ecuación entre “lo deseable, lo posible y lo apropiado”, teniendo presente que la medicina es una ciencia sembrada de incertidumbre, variabilidad en la práctica clínica, sobrecarga de información, aumento de demanda y limitación de recursos ^{1,2}. Un modelo de medicina cercana, científica y humana, una medicina que intente ofrecer la máxima calidad con la mínima cantidad (de intervenciones) y en el lugar más cercano al paciente.

Y el camino para conseguir esto en la medicina del siglo XXI se basa en varios pilares, como los programas de calidad y seguridad del paciente, la participación de los ciudadanos en el debate sanitario, la humanización de la práctica clínica, así como el profesionalismo y la Medicina Apropriada (Right Care). Y aquí surge un concepto aparentemente nuevo, la Medicina Apropriada, pero que no es tal, pues en realidad consiste en revisar lo que hacemos en sanidad por el bien del paciente y de la sociedad, en cuestionar nuestras prácticas rodeadas de exceso de pruebas diagnósticas, intervenciones terapéuticas y programas de prevención. Porque en la Medicina Apropriada se intenta que el paciente sea el verdadero centro de la asistencia y que su seguridad guíe la práctica sanitaria, siempre en un entorno de las mejores pruebas científicas que nos lleven a adoptar la mejor toma de decisiones clínicas.

Y para abordar el concepto ampliado de la Medicina Apropriada cabe establecer la conexión con el campo de la Medicina centrada en el paciente y de la Evidencia basada en la medicina (como contrapunto de la tan repetida Medicina basada en la evidencia). Y alrededor de la seguridad en la práctica clínica conviene revisar los conceptos de Prevención cuaternaria y diversas campañas (Choosing Wisely, Do Not Do, etc.).

Medicina basada en la evidencia, Evidencia basada en la medicina y Medicina centrada en el paciente

Se acaban de superar las tres décadas de un artículo que prodigó una cierta revolución conceptual en medicina: porque en 1.992 se publicó en la revista JAMA un artículo firmado por el *Evidence-Based Medicine Working Group* de la Universidad de McMaster en el que se llamaba la atención sobre las necesidades de un “nuevo paradigma” para la práctica de la medicina frente al “viejo” paradigma fisiopatológico ³. Y es que, en Medicina, que se ha definido como “la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”, la Medicina basada en la evidencia (MBE) ha aportado un poco más de ciencia al arte de la medicina y nos ha dejado un buen recurso para no perder el horizonte: la reflexión sobre el modelo de toma de decisiones clínicas. Un modelo basado en cuatro círculos (tres periféricos - la

evidencia procedente de la investigación, el estado clínico y circunstancias, la preferencia y acciones de los pacientes - y uno central - la experiencia clínica -) y dos triángulos (uno referido al de beneficios-riesgos-costes, de verdadero valor científico; y otro referido al paciente-médico-industria farmacéutica, de verdadero valor ético). Esta es una situación ideal de la MBE. Porque enseguida nos percatamos el uso de la MBE ha ido unido a su abuso y mal uso. Y, como todo paradigma, tiene su auge y su crisis, sus luces y sus sombras ⁴.

Es decir, en la toma de decisiones basadas en pruebas se comparte la decisión con el paciente, aunque es posible que conceptualmente las características de la MBE se centraran, erróneamente, en el ensayo clínico, la revisión sistemática y metaanálisis, modelos conceptuales de investigación que buscaban la generalización de los resultados, o el mejor resultado para el paciente promedio en las condiciones "ideales" de la experimentación. Pero lo cierto es que, aunque hay muchos pacientes parecidos, todos son diferentes y esa diferencia es la base de la práctica clínica y constituye la esencia del arte de la medicina. Y esta es la base de la convivencia de la investigación y la clínica, o lo que es lo mismo la convivencia y complementariedad de la MBE y de la evidencia basada en la medicina (EBM). Porque esta última, como complementaria de la MBE, subraya el beneficio de considerar la "evidencia de la vida real" y a través del análisis del gran acúmulo de datos obtenidos (macrodatos o "big data") se puedan generar evidencias que complementen a las procedentes de experimentos y ya en un entorno de práctica clínica "habitual" ^{1,5}.

Por ello, después de la MBE surgió el concepto de la Medicina centrada en el paciente (MCP), en la que se reivindicaba la necesidad de volver la mirada hacia el paciente individual, en base a conceptos como la toma de decisiones compartidas ("shared decision making") o la capacitación de los pacientes ("patient's empowerment"). Porque lo cierto es que la MBE y la MCP, al igual que la investigación y la práctica clínica, son las dos caras de la misma moneda, que debieran ser complementarias y nutrirse mutuamente. Porque no debiera practicarse una MCP que no estuviese basada en la mejor evidencia disponible, ni es posible imaginar una MBE cuyo objetivo final esté alejado del paciente individual ^{6,7}.

Prevención cuaternaria y estrategias de mejora: del No hacer al Menos es más

Más allá de las conocidas prevención primaria, secundaria y terciaria está la prevención cuaternaria, entendiendo como tal el conjunto de actividades sanitarias que atenúan o evitan las consecuencias de las intervenciones innecesarias o excesivas del sistema sanitario, ese exceso de celo diagnóstico, terapéutico y preventivo de nuestra medicalizada sociedad.

Muchos autores, fuera y dentro de nuestro país ⁸⁻¹⁰, han tratado este tema. Y valga la pena recordar estos heurísticos de Gervás y cols ⁸ que conducen a una práctica sanitaria menos dañina: "Toda intervención sanitaria conlleva beneficios y daños. Solo algunas ofrecen más beneficios que daños", "La prevención es mejor que la curación cuando la intervención preventiva hace menos daño que la intervención curativa", "Las cascadas son inevitables, salvo en su origen", "Hace menos daño un "no" razonable que un "sí" complaciente", "Hay

muchos problemas para los que no tenemos respuesta" o "Todo paciente tiene alguna conducta sana". La prevención cuaternaria es imprescindible en el fenómeno llamado "disease mongering" que podría traducirse por mercantilización de las enfermedades ¹⁰.

Es precisa la prevención cuaternaria para evitar la sobreutilización innecesaria en sanidad, que se define como la prestación de una asistencia sanitaria en ausencia de evidencia o cuando el beneficio potencial del procedimiento o tratamiento no supera sus riesgos ¹¹. Esta sobreutilización de recursos diagnósticos, preventivos y terapéuticos está presente en todas las especialidades y en todos los sistemas sanitarios, y amenaza a la seguridad de los pacientes y a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios ¹². Y luchar frente a ello es apostar por una Medicina Apropriada. Y son diversos y variados los movimientos para luchar frente a la sobreutilización y en favor de la Medicina Apropriada. Así, en los últimos años, la extensión mundial de diversos movimientos intentan implantar este concepto de prevención cuaternaria: Menos es Más (Less is More), Recomendaciones de No Hacer (Do not Do recommendations), Elegir con cabeza, sabiamente (Choosing Wisely), entre otros. En España, en 2013, a propuesta de la Sociedad Española de Medicina Interna, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad lanzó la iniciativa Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas (ICC) con el propósito de disminuir las intervenciones que no han demostrado eficacia, tienen escasa o dudosa efectividad, o no son coste-efectivas.

Mézclese a dosis justas y con prudencia la MBE, la EBM, la MCP, la prevención cuaternaria y cualquiera de los movimientos para mitigar la sobreutilización en sanidad, y estaremos en el camino de la Medicina Apropriada.: porque se lo merecen los pacientes y la sociedad, porque es lo correcto para la sanidad y los sanitarios, porque es bueno ponerlo en práctica en el siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J. De la Medicina basada en la evidencia a la Evidencia basada en la medicina. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 429-439.
2. Buñuel Álvarez JC. Medicina basada en la evidencia: una nueva manera de ejercer la pediatría. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 440-452.
3. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992; 268: 2420-5.
4. González de Dios J, Ortega Páez M, Molina Arias M. Análisis DAFO de la Medicina basada en pruebas y nuevas tribus urbanas. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014; 16: 347-59.
5. Sacristán JA. Evidencias y preferncias: la revolución de los macrodatos (Bib Data) en los sistemas sanitarios. *Rev Occidente.* 2017; 436: 73-84.
6. Sacristán JA. Medicina basada en la evidencia y medicina centrada en el paciente: algunas reflexiones sobre su integración. *Rev Clin Esp.* 2017; 213: 460-464.
7. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar Ch. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA.* 2014; 312: 1295-1296.
8. Gervá J, Gavilán E, Jiménez de Gracia L. Prevención cuaternaria: es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. *AMF.* 2012; 8: 312-317.
9. Gervas J, Pérez M, González de Dios J. Problemas prácticos y éticos de la prevención secundaria. A propósito de dos ejemplos en Pediatría. *Rev Esp Salud Publica.* 2007; 81: 345-52
10. Martínez González C, Riaño Galán I, Sánchez Jacob M, González de Dios J. Prevención cuaternaria. La contención como imperativo ético. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81: 396.e1-396.e8.
11. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA* 1998; 280: 1000-1005.
12. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet* 2017; 390: 156-168.

Intoxicaciones agudas en el adulto atendidas en el Servicio de Urgencias Hospitalaria en Alicante, España

José-Manuel Ramos-Rincón¹, MD, PhD, Álvaro Lirón-García MD², Pere Llorens, MD, PhD³

1. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante España. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Dr. Balmis- Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España ORCID 0000-0002-6501-9867 email: jose.ramosr@umh.es
2. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, España. ORCID 0009-0001-1631-0885. email: alvaro.liron2@gmail.com
3. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante España. Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio. Hospital General Universitario Dr. Balmis- Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España. ORCID: 0000-0002-9291-7179email: llorens_ped@gva.es

Introducción

Se define intoxicación a la lesión o a la muerte que se produce por tragar, inhalar, o inyectarse distintos medicamentos, sustancias químicas, venenos o gases.¹ Las consultas registradas en los Servicios de Urgencias Hospitalarios revelan que las drogas de abuso y los productos farmacéuticos son los tóxicos más frecuentes, en menor medida se observan exposiciones a sustancias químicas procedentes del hogar, industria o la agricultura, y algunas intoxicaciones infrecuentes como las causadas por setas, plantas o mordeduras de animales². Las intoxicaciones representan alrededor del 1% de todas los Servicios de Urgencias Hospitalarios ^{2,3}

El objetivo del estudio fue el describir los episodios de intoxicación la atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Metodología

Se ha realizado un estudio en pacientes mayores de 14 años diagnosticados de intoxicación o de sospecha de intoxicación aguda (CIE-10-ES con categorías: “intoxicación”, “con intoxicación”, “envenamiento”) de forma consecutiva que han sido atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, en un periodo de tiempo desde el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021

Aspectos epidemiológicos y causas de intoxicación

Se recogieron un total de 1144 casos de intoxicaciones agudas, principalmente varones (62,1%) y menores de 65 años (89,5%). La principal vía de exposición al toxico fue la digestiva (77,5%) seguida la pulmonar (20,9%). La principal causa de intoxicación fue la voluntaria con intento suicida (47,3%), seguida la accidental (26,5%) y la voluntaria no suicida (21,2%) y en menor frecuencias otras la laboral accidental (< 2,5%) como se recoge en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características epidemiológicas, vía de exposición causa de la intoxicación, Alicante, España.

Variables	N (%)
Número de casos	1144 (100)
Género	
Hombre	710 (62,1%)
Mujer	423 (37,9%)
Edad	
< 65 años	1025 (89,5)
≥ 65 años	119 (10,5)
Vía de exposición	
Digestiva	888 (77,6)
Pulmonar	239 (20,9)
Ocular	6 (0,5)
Cutánea	1 (0,09)
Causa de la intoxicación.	
Voluntaria/Intento suicida	541 (47,3)
Accidental	303 (26,5)
Voluntaria otras	242 (21,2)
Laboral accidental	26 (2,3)
Voluntaria dependencia	6 (0,5)
Inducida por terceros/sumisión química	5 (0,4)
latrogenia	1 (0,1)
Desconocida	2 (0,2)

Tóxicos responsables de la intoxicación

La intoxicación más frecuente fue la debida a fármacos y los más utilizados fueron benzodicepinas (46,4%) seguido de los antidepresivos (11,6%), analgésicos (7,0%) y neurolépticos (6,1%). El 16,4% de las intoxicaciones eran por alcohol y el 21,2% eran

por productos químicos y cáusticos. El detalle de las causas de la intoxicación se recoge en la **tabla 2**.

Tabla 2. Tipo de toxico como causa de la intoxicación, Alicante, España.

Tipo de tóxico	N %
Fármacos	
Benzodiacepinas	531 (46,4)
Antidepresivos	133 (11,6)
Analgésicos	80 (7,0)
Neurolépticos y antipsicóticos	70 (6,1)
Antiepilépticos	42 (3,6)
Opiáceos	28 (2,4)
Otros	253 (22,3)
Alcohol	188 (16,4)
Drogas ilegales	
Cocaína	45 (3,9)
Anfetaminas	24 (2,0)
Cannabis	22 (1,9)
Metadona	7 (0,6)
Heroína	1 (0,1)
Éxtasis	1 (0,1)
Ketamina	1 (0,1)
Productos químicos/cáusticos	243 (21,2)
Plaguicidas	4 (0,3)
Humo/gas/CO	102 (8,9)
Setas	1 (0,09)

Evolución de las intoxicaciones

De todos los pacientes atendidos el 41,9% fueron dados de alta desde el servicio de urgencias, ingresaron en observación el 17,3%, ingresaron en la Unidad de Cuidados intensivos el 2,9% y en psiquiatría solo el 0,1%. El 26,6% fueron trasladados a otro centro, como se recoge en la **tabla 3**. Ningún paciente falleció.

Tabla 3. Destino de la intoxicación, Alicante, España

	N %
Alta a domicilio	479 (41,9)
Traslado a otro hospital	304 (26,6)
Observación en la Unidad de Corta Estancia	198 (17,3)
Alta voluntaria *	66 (5,8)
Ingreso hospitalización	33 (2,9)
Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivo	27 (2,4)
Fugado *	35 (3,1)
Ingreso en Psiquiatría	1 (0,1)

*ninguno fallecido

Conclusiones

En resumen, la atención por intoxicación en el servicio de urgencias es un problema frecuente, que debe seguir investigando y profundizar en las causas y las formas de prevención de las mismas.

Referencias

1. Clemente Rodríguez C, Aguirre Tejedó A, Echarte Pazos JL, Puente Palacios I, Iglesias Lepine ML, Supervía Caparros A. Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones. *Emergencias*. 2010; 22: 435-440.
2. Miranda Arto P, Ferrer Dufol A, Ruiz Ruiz FJ, Menao Guillen S, Ceveira Murillo E. Intoxicaciones agudas en mayores de 65 años. *An Sist Sanit Navar*. 2014; 37: 99-108.
3. Aguilón-Leiva JJ, Tajeda-Garrión CI, Échániz-Serrano E, Mir-Ramos E, Torres- Pérez AM, Lafuente-Jiménez A, et al. Clinical and sociodemographic profile of acute intoxications in an emergency department: A retrospective cross-sectional study. *Front Public Health*. 2022;10:990262

Utilidades de revisar la bibliografía

Ejemplo: Historia de la evidencia de las estatinas en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica

Vicente Arrarte Esteban

Profesor Asociado del Departamento de Medicina Clínica.

UMH. Cardiólogo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL. Alicante

La historia del colesterol y su posible relación con la enfermedad vascular se remonta a hace algo más de 100 años. Desde 1910 hasta 1950 solo podíamos relacionar la presencia de colesterol en las placas ateroscleróticas humanas, que la dieta rica en colesterol podía causar aterosclerosis en animales y ya se relacionó durante ese periodo de tiempo con los ataques cardiacos en humanos. En los últimos años de la primera mitad del siglo XX se demostró la vía de síntesis del colesterol y su posible inhibición. En la segunda mitad del siglo XX, inicialmente se identificó el LDL, su receptor y se sintetizaron las primeras estatinas que eran capaces de inhibir la síntesis del colesterol a través de la HMG CoA reductasa. En 1987 se aprobó la primera estatina para uso humano (Mevacor), pero no fue hasta 1994 hasta que una estatina demostrara que era capaz de reducir eventos de morbimortalidad cardiovascular¹.

Otro de los datos relevantes en los comienzos de la segunda mitad del siglo XX fue el proyecto Framingham que surgió en EE. UU. por la reciente aparición, por aquel entonces, de una epidemia de morbimortalidad cardiovascular que pasaba a ser la primera causa por delante de las enfermedades infecciosas, reinado que aún no ha abandonado, aunque consigue reducirse actualmente su morbimortalidad lentamente. En 1957 se observó gracias a este proyecto la relación de la hipercolesterolemia con el riesgo de enfermedad coronaria y en 1961 ya se utilizó el concepto de factor de riesgo cardiovascular entre los que formaba parte la dislipemia. Sin embargo, estudios más recientes profundizan más en el peso de los factores de riesgo en las implicaciones en el riesgo poblacional de desarrollar enfermedad vascular. Así, Yusuf et al. con el estudio INTERHEART realizado en 52 países con más de 15000 pacientes trataron de valorar el peso de cada factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria. Principalmente se observó que existieron diferencias con el grupo control con Los lípidos anormales, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el consumo de frutas, verduras y alcohol, y la actividad física regular representando la mayor parte del riesgo de infarto de miocardio en todo el mundo en ambos sexos y en todas las edades y regiones. De todos estos factores de riesgo el mayor tamaño del efecto se apreció en la relación Apo B/Apo A1 y en el tabaquismo².

La evidencia del efecto de las estatinas en la historia de la dislipemia podemos iniciarla en 1994 (hace más de 30 años) con el estudio 4S en el que 4444 pacientes con angina

de pecho o infarto de miocardio previo y colesterol sérico de 5,5-8,0 mmol/L (de 100 a 144 mg/dl) fueron aleatorizados a tratamiento doble ciego con simvastatina o placebo. Durante la mediana de seguimiento de 5,4 años, la simvastatina redujo el LDL un 35% de media y consiguió objetivos de reducción de morbimortalidad (reducción de riesgo relativo de muerte 0,70 de forma significativa, mayor probabilidad de supervivencia a los 6 años y reducción de riesgo relativo de evento coronario 0,58 de forma significativa, sin diferencias entre hombres y mujeres)³.

Desde el ensayo 4S, una tras otra, cada estatina fue demostrando la evidencia en reducción de eventos cardiovasculares. La pravastatina se probó en un ensayo con una duración de cinco años, comparando 40 mg de pravastatina con placebo en 4159 pacientes (3583 hombres y 576 mujeres) con infarto de miocardio y que tenían niveles plasmáticos de LDL de 115 a 174 mg. El objetivo principal fue un evento coronario fatal o un infarto de miocardio no fatal. Consiguió una diferencia absoluta de 3 puntos porcentuales y una reducción del 24% en el riesgo de forma significativa, una menor necesidad de cirugía de *bypass* coronario y de angioplastia coronaria. La reducción de los eventos coronarios también fue mayor en los pacientes con niveles más altos de colesterol LDL antes del tratamiento. Además, en el subgrupo de mujeres las tasas de eventos aún se redujeron más⁴.

En 2004 se publicó el ensayo PROVE IT-TIMI 22 con 4162 pacientes que habían sido hospitalizados por un síndrome coronario agudo en los 10 días anteriores y se compararon 40 mg de pravastatina al día (tratamiento estándar) con 80 mg de atorvastatina al día (tratamiento intensivo). El criterio principal de valoración fue una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiriera rehospitalización, revascularización (realizada al menos 30 días después de la aleatorización) y accidente cerebrovascular. El estudio fue diseñado para establecer la no inferioridad de la pravastatina en comparación con la atorvastatina con respecto al tiempo hasta un evento final. El seguimiento duró una media de 24 meses. El LDL alcanzado durante el tratamiento fue de 95 mg/dl en el grupo de pravastatina en dosis estándar y de 62 mg/dl en el grupo de dosis altas de atorvastatina de forma significativa. Se redujo en un 16% el riesgo a favor de la atorvastatina. El estudio no cumplió con el criterio preespecificado para la equivalencia, pero sí identificó la superioridad del régimen más intensivo⁵.

Una vez comprobado el efecto beneficioso de las estatinas en reducción de eventos cardiovasculares especialmente en pacientes con LDL más elevado y con mayor riesgo cardiovascular o eventos previos; así como el beneficio demostrado con dosis más altas y de mayor intensidad, quedaba demostrar si con niveles más bajos de LDL se consigue aumentar los beneficios o si se aprecia una curva en J como en otras patologías. Boekholdt et al. publicaron en 2014 un metaanálisis con el fin de evaluar entre otros la asociación entre niveles muy bajos de LDL alcanzados con el tratamiento con estatinas y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre los 38.153 pacientes de los 8 ensayos analizados en comparación con los pacientes que alcanzaron un LDL >175 mg/dl, los que alcanzaron un LDL de 75 a <100 mg/dl, de 50 a <75 mg/dl y <50 mg/dl tuvieron cocientes de riesgos ajustados para eventos cardiovasculares mayores de 0,56; 0,51 y 0,44, respectivamente; es decir, que a valores más bajos no solo no aumentaba el riesgo, sino que disminuía la aparición de eventos cardiovasculares graves⁶.

Muchos estudios en esa época se centraron en ser más ambiciosos con los objetivos de LDL y comprobar si eso resultaba en dar beneficios cardiovasculares. En el ensayo TNT con 10.001 pacientes con cardiopatía isquémica y LDL de menos de 130 mg/dl se comparó el efecto de dosis bajas de atorvastatina (10 mg) con dosis altas (80 mg) y fueron seguidos durante 5 años en busca de MACE. EL LDL se redujo hasta 77 mg/dl con dosis altas en lugar de 100 mg/dl con dosis bajas y se consiguió una reducción absoluta en la tasa de eventos cardiovasculares mayores del 2,2% y una reducción relativa del riesgo del 22% de forma significativa sin diferencias en mortalidad⁷.

Por ello el estudio de Navarese et al, publicado en 2018, pretendió conocer la reducción del riesgo de mortalidad en relación con el LDL basal de los pacientes a través de la realización de un metaanálisis en el que se incluyeron estudios con estatinas, pero también con el resto de las terapias con demostrado efecto reductor de morbimortalidad cardiovascular por su efecto en la reducción del LDL (ezetimiba e iPCSK9). En los 34 ensayos analizados, 136299 pacientes recibieron una reducción más intensiva del LDL y 133989 menos intensa. Las mortalidades por todas las causas y por causas cardiovasculares fueron menores para el tratamiento más intensivo versus el menos intensivo de forma significativa, pero varió según el nivel inicial de LDL. La metarregresión mostró que una reducción más intensa del LDL se asoció con mayores reducciones en la mortalidad por todas las causas con niveles basales de LDL más altos, pero solo cuando los niveles basales de LDL fueron de 100 mg/dl o más. Los ensayos con concentraciones iniciales de LDL de 160 mg/dl o más tuvieron la mayor reducción de la mortalidad por todas las causas. La reducción más intensa del LDL también se asoció con reducciones progresivamente mayores del riesgo con un nivel basal más alto de LDL para el infarto de miocardio, la revascularización y el MACE. Por tanto, reducciones de LDL con nivel basal por debajo de 100 mg/dl no se puede determinar que se asocien con reducción de mortalidad, aunque sí haya evidencia de una reducción de eventos cardiovasculares, aunque en menor grado que niveles mucho más altos basales⁸.

En este punto y centrado en estatinas como primer escalón incuestionable en el tratamiento reductor de LDL en pacientes con eventos cardiovasculares, las principales guías siguen recomendando hoy en día una terapia de estatinas de alta potencia y alta intensidad con un efecto reductor mayor del 50% del valor basal (atorvastatina 40/80 o rosuvastatina 20, como ya se recomendaba hace 10 años), así como reducir aún más los niveles de LDL hasta al menos un valor por debajo de 55 mg/dl (principalmente por la evidencia del Improve-IT con ezetimiba y la posterior conseguida con los ensayos con las terapias de iPCSK9 y ac. bempedoico) o incluso por debajo de 40 mg/dl en aquellos pacientes con repetición de episodios cardiovasculares y un riesgo aún más extremo de nuevos eventos⁹.

Bibliografía:

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):161-172.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with

- myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
 4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
 6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
 7. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.
 8. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1566-1579.
 9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.

Efectos neuropsiquiátricos del montelukast en niños: los problemas a la hora de conocer la seguridad de los medicamentos

Pedro Zapater

Profesor Titular de Farmacología. Universidad Miguel Hernández
Jefe de Sección de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

El fármaco montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos que se aprobó en 1998 para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica estacional en adultos y niños. Desde entonces se ha utilizado ampliamente para reducir la frecuencia de crisis asmáticas, especialmente en niños a partir de los 6 meses de edad al existir formas farmacéuticas granuladas y tabletas masticables que son más fáciles de administrar que los medicamentos antiasmáticos inhalados. En la actualidad, en nuestro país, montelukast está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes pediátricos con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los beta-agonistas de acción corta administrados “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma. También puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes con asma persistente leve, que no tienen un antecedente reciente de ataques de asma graves, que haya requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados y en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio (1). Metaanálisis recientes han demostrado que montelukast es eficaz en niños y adolescentes para controlar los síntomas del asma, aunque su eficacia es inferior a los corticosteroides inhalados, especialmente con los síntomas nocturnos (2).

Los eventos adversos más comunes descritos en los ensayos clínicos realizados en población pediátrica que aparecieron con una frecuencia mayor a la observada en los pacientes tratados con placebo fueron la cefalea y el dolor abdominal (1).

En el año 2008, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, tras revisar la información de algunos casos de eventos adversos notificados a los sistemas de farmacovigilancia, publicó una nota de advertencia sobre un aumento del riesgo de eventos neuropsiquiátricos con el uso de los fármacos antileucotrienos montelukast y zafirlukast (antagonistas de los receptores de leucotrienos) y zileutón (inhibidor de la síntesis de leucotrienos). El resto de las agencias reguladoras incorporaron la información sobre las reacciones neuropsiquiátricas como reacciones adversas raras en las correspondientes fichas técnicas (3).

Desde 2008 se han seguido recibiendo notificaciones de eventos adversos neuropsiquiátricos con montelukast. En muchos casos, los síntomas se resolvieron después de suspender el montelukast, aunque en algunos los síntomas persistieron tras

la interrupción del tratamiento o se informaron después de la interrupción del tratamiento. En 2015 se publicó un análisis retrospectivo de las notificaciones espontáneas de casos de montelukast y trastornos neuropsiquiátricos que había registradas hasta el 1 de enero de ese año en la base de datos Vigibase de la Organización Mundial de la Salud donde se recopilan todas las notificaciones de eventos adversos recibidas por los sistemas de farmacovigilancia de 122 países. En total había registradas 14670 notificaciones con montelukast, de las cuales 2630 correspondían a trastornos psiquiátricos en menores de 18 años. En los menores de 2 años se habían notificado principalmente trastornos del sueño. En los niños de 2 a 11 años, los síntomas principales fueron depresión y/o ansiedad y en los adolescentes (de 12 a 17 años) fueron comportamiento suicida y depresión y/o ansiedad. En este análisis se observó que el tiempo de aparición desde el inicio del tratamiento con montelukast hasta la aparición de los trastornos podía variar desde días a años: unos días en relación con los trastornos del sueño, agitación y nerviosismo, y meses o años en relación con la depresión y los comportamientos relacionados con el suicidio. Se notificaron un total de 35 suicidios consumados (3).

En la tabla 1 se muestra una lista de los principales eventos neuropsiquiátricos con montelukast notificados a la FDA.

Tabla 1. Eventos adversos neuropsiquiátricos notificados a la FDA

Agitación
Comportamiento agresivo
Problemas de atención
Pesadillas
Depresión
Desorientación, confusión
Ansiedad
Alucinaciones visuales y/o auditivas
Irritabilidad
Alteraciones de memoria
Síntomas obsesivo-compulsivos
Inquietud
Sonambulismo
Tartamudeo
Ideación suicida y suicidio
Temblores
Insomnio
Movimientos musculares incontrolados

Durante todos estos años, se cuestionó la relación de causalidad entre la toma de montelukast y el desarrollo de eventos neuropsiquiátricos en gran medida porque no se habían observado en los ensayos clínicos y porque se pensaba que montelukast apenas pasaba la barrera hematoencefálica y por tanto no accedía al tejido cerebral en cantidad suficiente para causar esta sintomatología. En 2020, la FDA revisó los estudios preclínicos realizados en ratas encontrando que montelukast administrado por vía oral sí alcanza el cerebro y potencialmente puede causar todos estos síntomas (4). Estudios

recientes en ratones sugieren que montelukast podría alterar los niveles de los neurotransmisores cerebrales dopamina y serotonina.

Toda esta información consistente en casos y estudios a partir de los casos notificados a los sistemas de farmacovigilancia llevó a la FDA y al resto de agencias reguladoras a incluir una advertencia especial en las fichas técnicas (Black Box). Concretamente, en la Ficha Técnica española se incluyó la advertencia que se muestra en la figura 1. Además, en esta evaluación de 2020, la FDA se replanteó la relación entre los beneficios y los riesgos de montelukast en algunos pacientes, en particular en aquellos con síntomas leves de la enfermedad que pueden tratarse con otros medicamentos. En el caso de la rinitis alérgica, la FDA recomendó reservar el montelukast a pacientes en los que otros medicamentos antialérgicos no son eficaces o no se toleran. Para los pacientes con asma, la FDA recomendó que cada médico considere detenidamente los beneficios y riesgos de los efectos secundarios neuropsiquiátricos antes de prescribir el fármaco.

Figura 1. Advertencia de seguridad incluida en la Ficha Técnica española de montelukast (1)

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos como cambios en el comportamiento, depresión y tendencias suicidas en todos los grupos de edad que toman montelukast (ver sección 4.8). Los síntomas pueden ser graves y pueden continuar si no se retira el tratamiento. Por lo tanto, se debe suspender el tratamiento con montelukast si aparecen síntomas neuropsiquiátricos durante el mismo. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén alerta sobre los acontecimientos neuropsiquiátricos e indíqueles que notifiquen a su médico si aparecen estos cambios en el comportamiento.

Desde las advertencias de las agencias reguladoras de 2020 se han seguido acumulando datos procedentes de los sistemas de farmacovigilancia sugestivos del riesgo de desarrollar eventos neuropsiquiátricos. Ahora bien, la información que proporcionan los sistemas de farmacovigilancia, que es muy útil para generar señales de alerta, no nos permite establecer si realmente el fármaco es el causante del evento que se estudia o si lo que se está observando es una asociación espúrea consecuencia de factores de confusión como el hecho de que las propias patologías para las que se indica el montelukast (asma) se asocian “per se” con eventos como ansiedad, depresión o insomnio. La única manera de establecer científicamente que un fármaco es el factor causal de un evento adverso es mediante ensayos clínicos. Sin embargo, sólo se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos de montelukast en población pediátrica (menores de 14 años de edad) en los que se analizara el desarrollo de eventos neuropsiquiátricos. El análisis conjunto de los datos de los dos ensayos clínicos que abarcaba un total de 749 niños (montelukast, n = 481; placebo, n = 268) no encontró un aumento significativo del número de eventos neuropsiquiátricos en los niños tratados con montelukast comparados con los tratados con placebo (RR: 0.97 [95 % CI 0.64–1.47]; P = 0.266) (5).

El principal problema de estos dos ensayos para poder identificar diferencias en el riesgo de eventos adversos neuropsiquiátricos radica en su tamaño muestral reducido que impide encontrar diferencias de riesgos salvo para la aparición de un evento que fuera muy frecuente entre los tratados con montelukast (con una frecuencia igual o mayor a 1 de cada 100 niños) y muy infrecuente o excepcional en los tratados con placebo. Además, debe tenerse en cuenta que los dos ensayos publicados estudian patologías diferentes (uno estudia asma y el otro rinitis alérgica) y la duración de los ensayos se limita a 8 semanas lo que impide detectar eventos adversos que aparecen con tratamientos más prolongados. Si a todo lo anterior le sumamos que las variables de seguridad son variables secundarias en estos ensayos, cuya recogida es mucho menos cuidadosa y sistemática que la variable principal de eficacia podemos entender el porqué la información de estos ensayos clínicos no nos sirve para establecer la causalidad del montelukast en los eventos neuropsiquiátricos.

Cuando los ensayos clínicos no nos permiten concluir acerca de la causalidad, que es la situación más frecuente cuando los sistemas de farmacovigilancia generan señales de alerta, se recurre a los estudios observacionales.

En 2015, se publicaron los resultados de un estudio de casos y controles que incluyó 1920 pacientes con asma con edades entre 1 y 17 años tratados con montelukast durante el año previo a que ocurriera el evento no encontrándose una asociación significativa entre la toma de montelukast y la aparición de eventos neuropsiquiátricos (OR: 1,01; IC del 95 %: 0,88-1.14) (6), mientras que en 2019 otro estudio de casos y controles realizado en Ontario en el que participaron 4.395 pacientes pediátricos con asma sí encontró un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos con montelukast (OR ajustada: 1,91, IC 95% 1,15–3,18) (7). También, en un estudio retrospectivo de cohortes realizado entre 2011 y 2016 en Quebec se observó un mayor riesgo relativo de eventos neuropsiquiátricos informados por los padres que llevaron a la interrupción del tratamiento en niños tratados con montelukast (riesgo relativo: 12,0, IC 95% 1,60–90,2) (8). Asimismo, un estudio de cohortes prospectivo publicado en 2020 encontró que los eventos neuropsiquiátricos se producían hasta en un 62,4% de los pacientes con asma con edades entre 3 y 18 años. (9).

En 2023 se realizó una revisión sistemática de todos estos estudios observacionales demostrando que, si bien los eventos neuropsiquiátricos se notifican con frecuencia en niños tratados con montelukast en notificaciones espontáneas y en estudios de farmacovigilancia, la evidencia de esta asociación en los estudios era contradictoria probablemente por la heterogeneidad de los estudios, aunque había un número mayor de estudios que sugerían la existencia de una asociación (10).

El problema de los efectos neuropsiquiátricos observados en niños tratados con montelukast es un buen y actual ejemplo del problema con la seguridad de los medicamentos. Los ensayos clínicos se diseñan para demostrar eficacia y dado que su viabilidad depende de que esto se pueda llevar a cabo con un número ajustado de pacientes y en el menor tiempo posible difícilmente van a proporcionarnos un conocimiento del perfil de seguridad de los nuevos medicamentos más allá de los eventos adversos muy frecuentes. Para conocer los riesgos de los medicamentos debemos recurrir a la notificación espontánea por parte de los profesionales médicos y a estudios de farmacovigilancia que son sistemas aptos para identificar señales de alerta pero que no sirven para demostrar la causalidad de un fármaco. Para demostrar esta

causalidad necesitamos ensayos clínicos de los que no suele disponerse o estudios observacionales que no están exentos de limitaciones como hemos visto en el caso del montelukast. Todo esto debe tenerlo en consideración el médico responsable del tratamiento del paciente y guiar siempre su prescripción en función de la relación beneficio-riesgo del fármaco a usar. En el caso del montelukast en niños su uso debe tener en consideración el riesgo del desarrollo de eventos neuropsicológicos y por tanto limitarlo a aquellos pacientes con manifestaciones graves que no se puedan beneficiar o que no respondan a otros tratamientos como se recomendó por las agencias reguladoras en 2020.

Referencias

- 1 - Singulair® 5 mg. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61979/FT_61979.html. Accedido el 11/04/2024.
- 2 - Mayoral K, Lizano-Barrantes C, Zamora V, et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023 Oct 18;32(170):230124.
- 3 - Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase(®). *Drug Saf.* 2016 Jan;39(1):69-78.
- 4 – FDA. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA Drug Safety Communication. 3-4-2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
- 5 - Mou Y, Song Q, Zhao C, Fang H, Ren C, Song X. Meta-analysis of the relationship between montelukast use and neuropsychiatric events in patients with allergic airway disease. *Heliyon.* 2023 Nov 8;9(11):e21842.
- 6 - Ali MM, O'Brien CE, Cleves MA, et al. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case–control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 435–445.
- 7 - Glockler-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *J Pediatr* 2019; 209: 176–182.
- 8 - Benard B, Bastien V, Vinet B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017; 50: 17001148.
- 9 - Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J Asthma.* 2022 Mar;59(3):580-589.
- 10 - Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2023 Sep 27;32(169):230079



Anuarios del Máster de Investigación en Medicina Clínica.

<https://mastermedcli.umh.es/anuario/>

Profesorado Máster de Investigación en Medicina Clínica 2023-2024

Ahumada, Miguel
Arenas Jimenez, Juan José
Auso Monreal, Eva
Bellot García, Pablo
Bernal Morell, Enrique
Bernal Soriano, M Carmen
Bertomeu, Vicente
Chilet Rosell, Elisa
Clemente Yago, Fernando
Climent Grana, Eduardo
Climent Paya, Vicente
Cortés Castell, Ernesto
De Lizaur De Utrilla, Alejandro
De Madaría, Enrique
De Miguel Balsa, Eva
Díez Marín, Carmina
Esteban Rodríguez, Esteban
Fuster Ruiz De Apodaca, Rosa
García Pachón, Eduardo
García-Cantó, Eva
Gómez Pérez, Luis
González De Dios, Javier
González Delgado, Purificación
Gutiérrez Casbas, Ana
Jaime Sánchez, Francisco Ángel
Juan Miguel Ruiz Nodar
Juste Ruiz, Mercedes
Llorens Soriano, Pedro
López Pintor, Elsa
Lucy, Parker

Lumbraera Lacarra, Blanca
Martínez Escoriza, Juan Carlos
Martínez Martínez, Juan Gabriel
Martínez Mayoral, María Asunción
Martínez Rubio, Magdalena
Mas Serrano Patricio
Moreno Pérez, Óscar
Padros Flores, Nuria
Pastor Valero, María Asunción
Perdiguero Gil, Enrique
Poveda, Emilio
Prieto Castelló, M.^a José
Quesada Rico, José Antonio
Reus Bañuls, Sergio
Rodríguez Días, Juan Carlos
Rodríguez Lescure, Álvaro
Salas Lucía, Federico
Sánchez Ardila, Carmen
Sánchez Ferrer, Francisco
Sánchez Martínez, M Rosario
Sánchez Pérez, Rosa María
Sempere Selva, María Teresa
Soriano Gomis, Víctor
Tapias Collados, Caridad
Toledo Marhuenda, José Vicente
Uris Selles, Joaquín José
Van-Der Hofstadt Román, Carlos Javier
Varea, Montserrat
Zapater Hernández, Pedro

Profesorado Máster de Investigación en Medicina Clínica 2023-2024



Ahumada,
Miguel



Arenas
Jimenez, Juan
José



Auso Monreal,
Eva



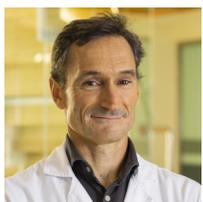
Bernal Morell,
Enrique



Bernal
Soriano, M
Carmen



Belinchón
Romero,
Isabel



Bertomeu
González,
Vicente



Chilet Rosell,
Elisa



Climent
Grana,
Eduardo



Climent Payá,
Vicente



Cortés Castell,
Ernesto



De Lizaur
De Utrilla,
Alejandro



De Madaria
Pascual,
Enrique



De Miguel
Balsa, Eva



Díez Marín,
Carmina



Fernández
Sánchez,
Francisco
Javier



Fuster Ruiz
De Apodaca,
Rosa



García
Pachón,
Eduardo



Gómez Pérez,
Luis



González De
Dios, Javier



González
Delgado,
Purificación



Gutiérrez
Casbas, Ana



Juan Miguel
Ruiz Nodar



Juste Ruiz,
Mercedes



Llorens
Soriano,
Pedro



López Pintor,
Elsa



Lucy, Parker



Lumbreras
Lacarra,
Blanca



Martínez
Escoriza, Juan
Carlos



Martínez
Martínez,
Juan Gabriel

Profesorado Máster de Investigación en Medicina Clínica 2023-2024



Martínez
Mayoral,
María
Asunción



Martínez
Rubio,
Magdalena



Mas Serrano
Patricio



Moreno Pérez,
Óscar



Padros Flores,
Nuria



Pastor
Valero, María
Asunción



Perdiguero
Gil, Enrique



Poveda
Pagán, Emilio



Prieto
Castelló, M.ª
José



Quesada Rico,
José Antonio



Ramos
Rincón, José
Manuel



Reus Bañuls,
Sergio



Rodríguez
Díaz, Juan
Carlos



Rodríguez
Lescure,
Álvaro



Sánchez
Ferrer,
Francisco



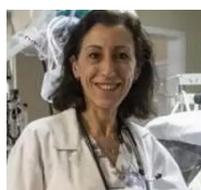
Sánchez
Martínez, M
Rosario



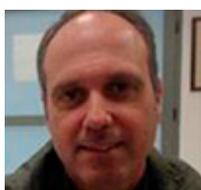
Sempere
Selva, María
Teresa



Soriano
Gomis, Víctor



Tapias
Collados,
Caridad



Toledo
Marhuenda,
José Vicente



Van-Der
Hofstadt
Román,
Carlos Javier



Zapater
Hernández,
Pedro

Promoción del Máster de Investigación en Medicina Clínica 2023-2024

Alcon Cerro, Pablo
Aledo Sala, Carlos
Arnaldos Illan, Pedro Lucas
Baguena Perez-Crespo, Carlos
Bejar Caballero, Adrian
Benitez Castillo, Carmen
Blesa Jimenez, Andrea
Bogalo Romero, Cintia
Buendia Santiago, Francisco
Bueno Bianchi, Isabel Auxiliadora
Cadenas Alonso, Paula
Cano Bernal, Carmen Maria
Cardona Mulet, Sonia
Carrasco Muñoz, José
Cegarra Clares, Matias
Cerdeja Guilabert, Paula
Ceron Moreno, Ana Maria
Chicano Ros, Ana
Cintora Mairal, Carmen
Company Albir, Maria Jose
Cristobal Redondo, Victor
De La Fuente Dominguez, Iciar
Del Toro Esperon, Carlos
Dominguez Santana, Carmen Maria
Fernandez Alvarez, Marta
Fernandez Barragan, Ana
Fernandez Garcia, Raul
Fernandez Sanchez, Ana
Fernandez Sanchez, Mireya
Ferrer Reverte, Sofia
Flores Paños, Alberto
Gabaldon Mestre, Angela
García Tomas, Lucia
García Gambin, Yolanda
García Morante, Hilarion
García Pablos, Nuria
García Ruiz, Ivan
García Vira, Valentina Del Valle
García-Lliberos De Miguel, Ainhoa
Gijon Martinez, Julia
Gil Barroso, Carmen
Gimeno Pitarch, Leticia
Gomez Gomez, Alberto
Gonzalez Hermoso, Ivan
Guerrero Hurtado, Eduardo
Hammel -, Ines Constanze
Hernandez Tebar, Elena
Herrera Marrero, Maria Teresa
Herrera Moraleda, Miriam
Laguna Fernandez, Rafael Jesus
Lasala Aza, Carmen
Leiva Montejo, Angela Mercedes
Leon Lloreda, Antonio
Lopez Albaladejo, Jose Angel
Lopez Lopez, Cristina
Lorente Navarro, Laura
Marin Sanchez, Elena
Martinez Garcia, Francisco
Martinez Melero, Inmaculada
Martinez Orenes, Elena
Martinez Palomar, Alejandro
Martinez Pina, Veronica

Mataix Manero, Maria
Mayani Mayani, Karan
Medina Serrano, Cristina
Meseguer Hernandez, Antonio
Millan Orge, Marta
Mira Collado, Irene
Molina Valverde, Sara
Montero Ramirez, Emilio
Morales Gabriel, Sergio
Moreno Arjona, Maria De La Paz
Moreno Navarro, Luis
Moreno Sanchez, Pedro
Mula Martinez, Ramon
Muñoz Lajara, Andrea
Murcia Moreno, Carmen Maria
Nomdedeu Fernandez, Miriam
Olmos Herrera, Maria Isabel
Palomo Linares, Benjamin
Peñafiel Verdu, Cristina
Perez Vaz , Antonio
Perez Gonzalez, Alicia
Perez Gonzalez, Paula
Perez Reyes, Pilar
Perez Rodriguez, Isabel Maria
Piedecausa Valero, Maria Angeles
Poyatos Garcia, Paloma
Puche Palao, Gabriel
Raya Santos, Maria Del Carmen
Rebollo Caballero, Blanca
Recio Garcia, Andrea
Rodenas Herranz, Claudia
Rodriguez Lorente, Ana
Rodriguez Rodriguez, Juan Pedro
Rosa Linares, Carmen Del Mar
Ruiz Pereira, Ernesto
Ruzafa Martinez, Christian
Sanchez Cano, Clara
Sanchez Yudego, Yaiza
Soler Espejo, Eva
Tebar Martinez, Eduardo
Toral Escudero, Antonio
Torrejon Rodriguez, Laura
Torrijos Rodriguez-Rabadan, Lourdes
Valero López, Gabriel
Valero Samper, Fatima Maria
Veiga Canuto, Diana
Vela Romero, Fernando
Wikström Fernandez, Sofia
Araujo De Castro, Julia
Carmona Flores, Rosario María
Espinosa , Estefanía
García Egea, Gloria
Martín Ruiz, Juan Francisco
Martínez Sánchez, Álvaro Luis
Ramírez Ruiz, Rosa Abilia
Rodenas Rodenas, Almudena
Sanchez Roncero, Francisco Jose
Talegon Garcia, María
Valera Moreno, Lucía
Lopez Lopez, Paloma

Promoción del Máster de Investigación en Medicina Clínica 2023-2024



Alcón Cerro,
Pablo



Aledo Sala,
Carlos



Araujo De
Castro



Bejar
Caballero,
Adrián



Blesa
Jiménez,
Andrea



Buendía
Santiago,
Francisco



Bueno
Bianchi,
Isabel A.



Cardona
Mulet, Sonia



Carrasco
Muñoz, José



Cerdá
Guilabert,
Paula



Cerón
Moreno, Ana
María



Chicano Ros,
Ana



Cintora
Mairal,
Carmen



Company
Albir, María
José



Cristobal
Redondo,
Víctor



Del Toro
Esperón,
Carlos



Domínguez
Santana,
Carmen María



Fernández
Álvarez, Marta



Fernández
Barragán, Ana



Fernández
Sánchez,
Mireya



Flores Paños,
Alberto



García
Gambín,
Yolanda



García
Morante,
Hilarión



García Ruiz,
Ivan



García-
Lliberos
De Miguel,
Ainhoa



Gil Barroso,
Carmen



Gimeno
Pitarch,
Leticia



Gómez
Gómez,
Alberto



Guerrero
Hurtado,
Eduardo



Hammel, Inés
Constanze



Herrera
Marrero,
María Teresa



Herrera
Moraleda,
Miriam



Lasala Aza,
Carmen



Leiva Montejo,
Ángela
Mercedes



León Lloreda,
Antonio



López
Albaladejo,
José Ángel



López López,
Cristina



Lorente
Navarro, Laura



Marín
Sánchez,
Elena



Martínez
García,
Francisco



Martínez
Melero,
Inmaculada



Martínez
Orenes, Elena



Martínez
Palomar,
Alejandro



Mataix
Manero, María



Medina
Serrano,
Cristina



Meseguer
Hernández,
Antonio



Mira Collado,
Irene



Montero
Ramírez,
Emilio



Morales
Gabriel,
Sergio



Moreno
Navarro, Luis



Muñoz
Lajara,
Andrea



Murcia
Moreno,
Carmen María



Nomdedeu
Fernández,
Miriam



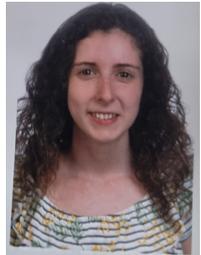
Olmos
Herrera, María



Pérez Reyes,
Pilar



Piedecausa
Valero, María
Ángeles



Raya Santos,
María Del
Carmen



Rebollo
Caballero,
Blanca



Recio García,
Andrea



Rodríguez
Rodríguez,
Juan Pedro



Rosa Linares,
Carmen Del
Mar



Ruíz Pereira,
Ernesto



Ruzafa
Martínez,
Christian



Sánchez
Cano, Clara



Sánchez
Yudego, Yaiza



Talegón
García, María



Toral
Escudero,
Antonio



Torejón
Rodríguez,
Laura



Torrijos
Rodríguez-
Rabadán,
Lourdes



Valero
Samper,
Fátima



Veiga Canuto,
Diana



Wikström
Fernández,
Sofía

ANUARIO MÁSTER MEDICINA CLINICA

EDITA: MÁSTER UNIVERSITARIO INVESTIGACION EN MEDICINA CLINICA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

Dirección Avd. de la Universidad s/n. 03202. Elche

Tfno. +34 966658500

Dirección electrónica: secretaria_master_medclin@goumh.umh.es

Secretaria máster: Natalia Lobera

Dirección: Purificación González Delgado

F. Javier Fernández Sánchez

Diseño original: Purificación González Delgado

Isabel Belinchón Romero

Julio A. Ramos Martínez