

ISSN 0304-4858 | e-ISSN 2173-2302

# Gaceta Médica de Bilbao

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Información para profesionales sanitarios  
Bilboko Medikuzientzien Akademiaren aldizkari ofiziala. Osasun langileentzako informazioa  
Official Journal of the Bilbao Academy of Medical Sciences. Information for health professionals

Vol. 122, No. 1. Enero-Marzo 2025  
122. Libur. 1. Zenb. 2025ko Urtarrila-Martxoa  
Vol. 122, No. 1. January-March 2025

Publicación incluida en:  
SCOPUS, Scimago Journal &  
Country Rank (SJR), NLM  
(NLMUID 7505493), Excerpta  
Medica Data Base (EMBASE),  
Google Scholar, DIALNET,  
Latindex, Inguma

Euskaraz dagoen lehen  
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas  
médicas de España.  
Fundada en 1894



[www.acmbilbao.org](http://www.acmbilbao.org)

[www.gacetamedicabilbao.eus](http://www.gacetamedicabilbao.eus)

## COMPROMISOS IMQ

# Compromiso #3 Ponértelo fácil con soluciones digitales



Vídeo consulta



Oficina online



Chat médico



Tarjeta IMQ en el móvil

y muchos más en la APP de IMQ.



> Queremos comprometernos contigo.  
Descubre cómo.

Contrátalo en [imq.es](http://imq.es), en el 900 81 81 50 o en nuestra red de oficinas:

#### BIZKAIA

Máximo Aguirre, 18 bis, 48011  
Bilbao

#### GIPUZKOA

Plaza de Euskadi, 1, 20002  
Donostia

#### ARABA

Av. Gasteiz, 39, 01008  
Vitoria-Gasteiz

Ver condiciones generales de la póliza. RPS 122/20.

  
Cuidamos de ti

# GACETA MÉDICA DE BILBAO



BILBOKO  
MEDIKU ZIENTZIEN  
AKADEMIA  
ACADEMIA DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

## Directora

Agurtzane Ortiz Jauregui

## Jefa de redacción

María Elena Suárez González

## Secretario de redacción

José Manuel Llamazares Medrano

## Consejo de redacción

Carmelo Aguirre  
Antonio del Barrio Linares  
Ángel Barturen Barroso  
Jacinto Bátiz Cantera  
Francisco L. Dehesa Santisteban  
Ana María García Arazosa  
M.<sup>a</sup> Carmen N. Espinosa Furlong  
Juan I. Goiria Ormazabal

Fco. Javier Goldaracena  
Adrian Aginagalde Llorente  
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu  
José Manuel Llamazares  
Arsenio Martínez Álvarez  
Gabriel Martínez Compadre  
Agustín Martínez Ibargüen  
Alberto Martínez Ruiz

Jesús Merino Chaves  
Julen Ocharan Corcuera  
Guillermo Quindós Andrés  
Alfredo Rodríguez Antigüedad  
Juan José Zarranz Imirizaldu  
José Luis Neyro Bilbao

## Junta de Gobierno (ACMB)

### Presidenta

Agurtzane Ortiz Jauregui

### Vicepresidenta Biología

M.<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez

### Vicepresidente Farmacia

Juan Uriarte García-Borreguero

### Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibargüen

### Vicepresidenta Odontología

Ana María García Arazosa

### Vicepresidente Veterinaria

Ramón Juste Jordán

### Secretaria general

M.<sup>a</sup> Luisa Arteagagoitia González

### Secretario de actas

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

### Bibliotecario

Gorka Pérez-Yarza Pérez Irezabal

### Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

### Jefa de redacción

María Elena Suárez González

### Secretario de redacción

José Manuel Llamazares Medrano

### Vocales

Beatriz Astigarraga Aguirre

Eugenio Domínguez Zapatero

Lourdes Íscar Reina

Mikel Sánchez Fernández

Elixabete Undabeitia P. de Mezquia

Marcelo Calabozo Raluy

Alejandro de la Serna Rama

Arantza Fernández Rivas

Ana Gorroñogoitia Iturbe

### Expresidentes

Ricardo Franco Vicario

Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Juan José Zarranz Imirizaldu

## Contacto

© Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.  
C/ Lersundi 9, 5.º. C. P. 48009 Bilbao. Bizkaia. España. Tel.: +(34) 94 423 37 68.  
Web: [www.acmbilbao.org](http://www.acmbilbao.org). E-mail: [academia@acmbilbao.org](mailto:academia@acmbilbao.org)

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: [gacetamedicabilbao@acmbilbao.org](mailto:gacetamedicabilbao@acmbilbao.org)  
Web de la Gaceta Médica de Bilbao y normas de publicación: <http://www.gacetamedicabilbao.eus>

## Comité editorial internacional

### **Anestesia y Reanimación**

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

### **Cardiología**

Carlos Morillo, Canadá

### **Ciencias de la Alimentación**

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

### **Cirugía Digestiva-Oncología**

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

### **Cirugía Vascul y Angiología**

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

### **Economía de la Salud**

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

### **Farmacología Clínica**

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

### **Gastroenterología**

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

### **Hematología**

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

### **Hipertensión**

Antonio Méndez Durán, CDMX, México

### **Medicina Interna**

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

### **Medicina del Trabajo**

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

### **Nefrología**

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

### **Neurología**

F. Barinagarrementeria, México

### **Odontología**

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

### **Odontología Pediátrica**

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

### **Psiquiatría**

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

### **Radiodiagnóstico**

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

### **Virología**

Luc Montaigner, París, Francia

## Comité editorial (presidentes de las secciones)

### **Alergología**

Vacante

### **Análisis Clínicos**

Paloma Liendo Arenaza

### **Anatomía Patológica**

Rebeca Ruiz Onandi

### **Anestesia y Reanimación**

M<sup>a</sup> Jesús Maroño Boedo

### **Biología**

Nieves Zabala Arriaga

### **Cardiología**

Alain Laskibar Asua

### **Cirugía General-Laparoscopia**

Vicente Portugal Porras

### **Cirugía Plástica**

Francisco J. García Bernal

### **Cirugía Vascul y Angiología**

Ángel Barba Vélez

### **Cuidados Paliativos**

Jacinto Bátiz Cantera

### **Dermatología**

Rosa Izu Belloso

### **Diagnóstico por Imagen/Radiología**

Arsenio Martínez Álvarez

### **Dolor**

Deiene Lasuen Aguirre

### **Economía de la Salud**

Roberto Nuño Solinis

### **Educación Médica**

Jesús Manuel Morán Barrios

### **Emergencias y Medicina Crítica**

Gontzal Tamayo Medel

### **Endocrinología**

Yolanda García Fernández

### **Estudiantes de Medicina**

Vacante

### **Euskera y plurilingüismo**

Agurtzane Ortiz Jauregi

### **Farmacía**

Juan Del Arco Ortiz de Zárate

### **Farmacía Hospitalaria**

Monike De Miguel

### **Gastroenterología**

Íñigo García Kamiruaga

### **Geriatría**

Naiara Fernández Guitiérrez

### **Gestión y Calidad Asistencial**

María Luisa Arteagoitia

### **Ginecología y Obstetricia**

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

### **Hematología**

José Antonio Márquez Navarro

### **Historia ciencias de la salud**

Enrique Aramburu Araluce

### **Innovación**

Agustín Martínez Ibarгүйen

### **Formación Sanitaria Especializada**

**Arantza Fernández Rivas**

### **Medicina del Trabajo**

Alberto Ojanguren

### **Medicina Deportiva**

José Antonio Lekue Gallano

### **Medicina Familiar**

José Manuel Llamazares Medrano

### **Medicina Física y Rehab.**

Eva Lomas Larrumbide

### **Medicina Interna**

Ricardo Franco Vicario

### **Medicina Legal y Forense**

Francisco Etxeberria Gabilondo

### **Nefrología-Hipertensión**

Rosa Inés Muñoz González

### **Neumología**

Isabel Urrutia Landa

### **Neurofisiología**

Silvia Taramundi Argüeso

### **Neurología**

José María Losada Domingo

### **Odontología**

Alberto Anta Escuredo

### **Oftalmología**

Nerea Martínez Alday

### **Oncología Médica**

Josefa Ferreira Quintana

### **Otorrinolaringología**

Arantza Ibarгүйtxi Álvarez

### **Pediatría**

Jesús Rodríguez Ortiz

### **Rehabilitación**

Eva Lomas Larrumbide

### **Relaciones con Hispanoamérica**

José Luis Neyro Bilbao

### **Reumatología**

Olaia Fernández Berrizbeitia

### **Salud Pública**

Itziar Lanzeta Vicente (Socinorte)

### **Salud y Medioambiente**

Javier Garaizar Candina

### **Salud Mental**

José Martín Zurimendi

### **Toxicomanías**

Javier Ogando Rodríguez

### **Traumatología**

Eduardo Álvarez Irusteta

### **Urgencias**

Patricia Martínez Olaizola

### **Urología**

José Gregorio Pereira Arias

### **Vacunas y Antimicrobianos**

Lucila Madariaga Torres

### **Valoración del daño corporal**

Vacante

### **Veterinaria**

Medelin Ocejo Sianturu

# SUMARIO AURKIBIDEA CONTENTS

Gaceta Médica de Bilbao



125 *urte / años*  
1895-2020

BILBOKO  
MEDIKU ZIENTZIEN  
AKADEMIA  
ACADEMIA DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO

Vol. 122, No. 1. Enero-Marzo 2025  
122. Libur. 1. Zenb. 2025ko Urtarrila-Martxoa  
Vol. 122, No. 1. January-March 2025

## Original / Originala / Original

**Validation and reproducibility of the Could it be questionnaire for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease**  
**Validación y reproducibilidad del cuestionario Could it be para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

**Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa diagnostikatzeko Could it be galdetegia baliozkotzea eta erreproduzitzea**

Bastidas-Goyes Alirio, Tuta-Quintero Eduardo et al. .... 1

**Características de la anosmia en los pacientes con infección por SARS-CoV2. Estudio comparativo entre la primera y la segunda oleada de COVID-19.**

**SARS-CoV-2 infekzioa duten pazienteen anosmiaren ezaugarriak. Lehenengo eta bigarren jasoaldien arteko azterketa konparatiboa.**

**Characteristics of Anosmia in patients with SARS-CoV2 infection. Comparative study between the first and second waves.**

Sánchez del Río Jesús Armando, Valencia-Montiel Luis Pablo et al. .... 9

## Nota clínica / Ohar klinikoa / Clinical note

**Síndrome de implantación de cemento óseo**

**Hezur-zementua ezartzearen sindromea. Kasu baten deskribapena**

**Bone cement implantation syndrome. A case report**

Gainza-Ruiz Bravo Sara, Uribarri-López María. .... 19

**Polineuropatía aguda axonal motora de rápida progresión secundaria a cuadro agudo diarreico**

**Polineuropatia akutu axonal motorra, koadro akutu diarreakora azkar igarotzen dena**

**Rapid acute motor axonal polyneuropathy progressing to acute diarrhea**

Merino-Chaves Jesús, Orokieta-Rincón Oihane, et al. .... 23

## Revisión / Berrikuseta / Review

**Reconstrucción con colgajos microquirúrgicos en cabeza y cuello: selección del colgajo adecuado**

**Buruan eta lepoan zintzilikario mikrokirurgikoak erabiliz berreraikitzea:**

**zintzilikario egokia hautatzea**

**Microsurgical flap reconstruction in the head and neck: selecting the appropriate flap.**

Bernal-García Francisco Javier, Henares-Chavarino Ángel Andrés et al. .... 26

**Beta Cell hibernation and stanning as special survival states of the pancreatic insulin-producing apparatus in type 2 diabetes mellitus**

**La hibernación y el estancamiento de las células beta como estados especiales de supervivencia del aparato productor de insulina pancreática en la diabetes mellitus tipo 2**

**Beta zelulen hibernazioa eta geldialdia, 2 motako diabetes mellitusean intsulina pankreatikoa sortzen duen aparatua-  
ren biziraupen-egoera berezi gisa**

Gendeleka Grygorii. .... 36

**El reglamento del espacio europeo de datos de salud: ¿Qué podemos esperar?**

**Europako osasun-datu en esparruko araudia: zer espero dezakegu?**

**The european health data area regulation: What can we expect?**

De Miguel-Berriain Íñigo, Loyo-Menoyo Mónica..... 47

**Revisores 2024**

**Begiratzaileak 2024**

**Reviewers 2024**

Redacción Gaceta Médica de Bilbao..... 54

Carta al director / Zuzendariari gutuna/ Letter to the director

**Centenario de Luis Martín-Santos, el hombre eclipsado por una novela**

**Luis Martín-Santosen mendeurrena, eleberri batek eklipsatutako gizona**

**Centenary of Luis Martín-Santos, the man eclipsed by a novel**

Gorrotxategi- Gorrotxategi Pedro..... 56



Unimos pasión, ciencia e innovación para transformar la salud de las personas





## Validation and reproducibility of the Could it be questionnaire for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease

Bastidas-Goyes Alirio<sup>a,b</sup>, Tuta-Quintero Eduardo<sup>a</sup>, Afanador-Ardila Juan<sup>a</sup>, Saavedra-Pinzón Andrea<sup>a</sup>, Hernández-Medina Juan<sup>a</sup>, Vargas-Rozo Mario<sup>a</sup>, Roa-González Julián<sup>a</sup>, Fady-Feraz Zaghab<sup>a</sup>, Rincón-Mancera Daniel<sup>a</sup>, Murillo-Silva Alejandro<sup>a</sup>, Martín-Arsanios Daniel<sup>a</sup>, Barragán-Amado Andrés<sup>a</sup>, Díaz-Quijano Diana<sup>a</sup>.

(a)School of Medicine, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

(b)Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido el: 18 de octubre de 2023; aceptado el 17 de febrero de 2025.

### Abstract:

#### Introduction:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a frequently misdiagnosed pathology. The use of diagnostic questionnaires can be an alternative to deal with this problem; however, the validity of these instruments is not known locally.

#### Objectives:

Validate the Could it be COPD questionnaire for the diagnosis of COPD in the Colombian population.

#### Methods:

Prospective cohort study with analysis of diagnostic test and reliability, in a sample of patients over 40 years of age who attended the pulmonary function laboratory of a hospital care center to whom the Could it be COPD questionnaire was applied and spirometry and pre and post B2 flow/volume curve were performed. COPD criteria were considered according to the American Thoracic Society.

#### Results:

1276 subjects were analyzed and 17.9% (228/1276) had a diagnosis of COPD. In the general population, the average age was 65.7 years (SD: 12.12), 46.5% (590/1276) male and 46.2% (587/1276) had a smoking history. A cut-off point of 3 of the Could it be COPD questionnaire showed a sensitivity of 55.26% (95% CI: 48.9 - 62.2%) with a specificity of 67.74% (95% CI: 65.0 - 70.7 %). The AUROC of the Could it be COPD was 0.642 (95% CI: 0.603 - 0.679%) ( $p < 0.001$ ).

### KEYWORDS

COPD.  
Could it be.  
Questionnaire.  
Validation.  
Reproducibility.

**Conclusions:**

The Could it be COPD questionnaire has good reproducibility and regular validity for the identification of individuals with COPD. It is considered necessary to carry out other validation studies with other available tools.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**PALABRAS CLAVE**

EPOC.  
Could it be COPD.  
Cuestionario.  
Validación.  
Reproducibilidad.

**Validación y reproducibilidad del cuestionario Could it be para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica****Resumen:****Introducción:**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología frecuentemente mal diagnosticada. El uso de cuestionarios de diagnóstico puede ser una alternativa para afrontar este problema. Sin embargo, la validez de estos instrumentos no se conoce localmente.

**Objetivos:**

Validar el cuestionario Could it be COPD para el diagnóstico de EPOC en la población colombiana.

**Métodos:**

Estudio de cohorte prospectivo con análisis de prueba diagnóstica y confiabilidad, en una muestra de pacientes mayores de 40 años que acudieron al laboratorio de función pulmonar de un centro de atención hospitalaria a quienes se les aplicó el cuestionario Could it be COPD y espirometría y pre y post. Se realizaron curvas flujo/volumen B2. Se consideraron los criterios de EPOC según la American Thoracic Society.

**Resultados:**

Se analizaron 1276 sujetos y el 17,9% (228/1276) tenía diagnóstico de EPOC. En la población general, la edad promedio fue de 65,7 años (DE: 12,12), el 46,5% (590/1276) eran hombres y el 46,2% (587/1276) tenían antecedentes de tabaquismo. Un punto de corte de 3 del cuestionario Could it be COPD mostró una sensibilidad del 55,26% (IC 95%: 48,9 - 62,2%) con una especificidad del 67,74% (IC 95%: 65,0 - 70,7%). El AUROC del Could it be COPD fue de 0,642 (IC 95%: 0,603 - 0,679%) ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:**

El cuestionario Could it be COPD tiene buena reproducibilidad y validez regular para la identificación de personas con EPOC. Se considera necesario realizar otros estudios de validación con otras herramientas disponibles.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**GILTZA-HITZAK**

BGBK.  
Izan liteke BGBK -  
galdetegia.  
Balidazioa.  
Erreproduzigarritasuna.

**Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa diagnostikatzeko Could it be galdetegia baliozkotzea eta erreproduzitzea****Laburpena:****Sarrera:**

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) gaizki diagnostikatutako patologia bat da. Diagnostiko-galdetegiak erabiltzea alternatiba bat izan daiteke arazo horri aurre egiteko. Hala ere, tresna horien baliozkotasuna ez da lokalki ezagutzen.

**Helburuak:**

Could it be COPD galdetegia baliozkotzea, Kolonbiako biztanlerian BGBK diagnostikatzeko.

**Metodoak:**

Kohorte prospektiboaren azterketa, proba diagnostikoaren eta fidagarritasunaren analisiek, ospitale-arretako zentro bateko birika-funtzioko laborategira joan ziren 40 urtetik gorako pazienteen lagin batean. Paziente horiei Could it be COPD galdetegia eta espirometria eta aurre eta post galdetegia aplikatu zitzaizkien. B2 fluxu-bolumen kurbak egin ziren. BGBKren irizpideak kontuan hartu ziren, American Thoracic Society-ren arabera.

**Emaitzak:**

1276 subjektu aztertu ziren, eta % 17,9k (228/1276) BGBK diagnostikoa zuen. Biztanleria orokorrean, batez besteko adina 65,7 urtekoa izan zen (DE: 12,12), % 46,5 (590/1276) gizonezkoak ziren eta % 46,2k (587/1276) tabakismo-aurrekariak zituzten. Could it be COPD galdetegiko 3 puntuko ebakidura-puntu batek % 55,26ko sentikortasuna erakutsi zuen (KT % 95:48,9 - % 62,2), % 67,74ko espezifikotasunarekin (KT % 95:65,0 - % 70,7). Could it be COPDaren AUROCa 0,642 izan zen (IC % 95: 0,603 - % 0,679) ( $p < 0,001$ ).

**Ondorioak:**

Could it be COPD galdetegiak erreproduzigarritasun ona du eta BGBK duten pertsonak identifikatzeko balio erregularra. Beharrezkotzat jotzen da beste balidazio-azterlan batzuk egitea eskura dauden beste tresna batzuekin.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**Introduction**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease characterized by the presence of respiratory symptoms and persistent airflow limitation, generally caused by significant exposure to noxious particles or gases<sup>1,2</sup>. COPD is one of the main causes of morbidity and mortality, the worldwide prevalence ranges from 8% to 10% of individuals older than 40 years<sup>3,4</sup>. Although it is a disease with a high prevalence, more than 50% of subjects with COPD are not diagnosed, generating bad outcomes and high costs in their medical care<sup>1,3</sup>.

Efforts to increase the diagnosis of COPD have focused on the use of initial detection tools such as portable spirometers, peak flow meters and standardized questionnaires, either alone or in combination, being able to identify people at high risk before performing a diagnostic spirometry<sup>5,6,7</sup>. However, the use of diagnostic tools other than spirometry should be validated to assess the accuracy of these clinical strategies, where standardized questionnaires could be an effective method to detect COPD cases<sup>5-7</sup>.

Among the different questionnaires is the Could it be COPD, which consists of five questions based on the review of the clinical characteristics and risk factors for the disease<sup>8</sup>. Their original validation was performed through a retrospective analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey data set, where they found a sensitivity of 85%, specificity of 45%, a positive predictive value (PPV) of 38%. and a negative predictive value (NPV) of 88%<sup>9</sup>. It is important to generate a great impact in the reduction of undiagnosed COPD, making it necessary to validate the clinical questionnaires in the population of other countries<sup>6,8,9</sup>. The objective of this study is to validate the Could it be

COPD questionnaire for the diagnosis of COPD in the Colombian population.

**Methods**

A prospective cohort study was carried out, with analysis of reliability and validity of the diagnostic test in a population of subjects who attended the outpatient service for pre and post B2 flow-volume curve spirometry in the pulmonary function laboratory of the Clínica Universidad de La Sabana (Chía, Colombia), during the period from October 2018 to May 2020.

*Elegibility criteria*

Subjects older than 40 years with good quality spirometry and who had time to complete the questionnaire were included. Subjects who did not agree to participate in the study, individuals with any physical or mental condition that would limit the completion of the questionnaire or spirometry were excluded. The COPD criterion was considered as a FEV1/FVC ratio  $< 0.7$  post B2 according to American Thoracic Society<sup>10</sup>.

*Variables*

Initially, information was collected on age, sex, presence of respiratory symptoms, smoking history, exposure to wood smoke, and COPD or asthma history. In subjects who underwent spirometry, weight, height, Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in the First Second (FEV1) and the FEV1/FVC ratio were evaluated. Finally, the Could it be COPD questionnaire was applied. The subjects were summoned to a second medical appointment in the outpatient clinic to perform the questionnaire again, thus analyzing the reproducibility. The Could it be COPD questionnaire in the Spanish ver-

sion consists of five questions: Do you cough several times most days? Do you bring up phlegm or mucus most days? Do you get out of breath more easily than others your age? Are you older than 40 years? Are you a current smoker or an ex-smoker? Each question is given a score of 1 and a value equal to or greater than 3 is considered a risk of presenting the disease.

#### Sample size

To calculate the sample size, data from the Calverley et al. study were used, where a minimum of 737 subjects were required, for a confidence interval of 95% and precision of 5% in a diagnostic test study<sup>11</sup>.

#### Statistical analysis

The data was obtained through an electronic form that automatically recorded them in an Excel database for subsequent verification of their values by the researchers. To search for transcription errors and their correction, the database was subsequently analyzed using the SPSS 25 statistical program. The qualitative variables were summarized in frequency and percentages, if the distribution was normal, the quantitative variables in means and standard deviation. Subsequently, sensitivity, False Positives (FP), specificity, False Negatives (FN), PPV, NPV, Positive Likelihood Ratio (LR+), Negative Likelihood Ratio (LR-), Number Needed to Diagnose (NND), Number Needed to Misdiagnose (NNDM), Youden index and Area

Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC), with their respective 95% confidence intervals, were calculated. Significant  $p < 0.05$  was considered.

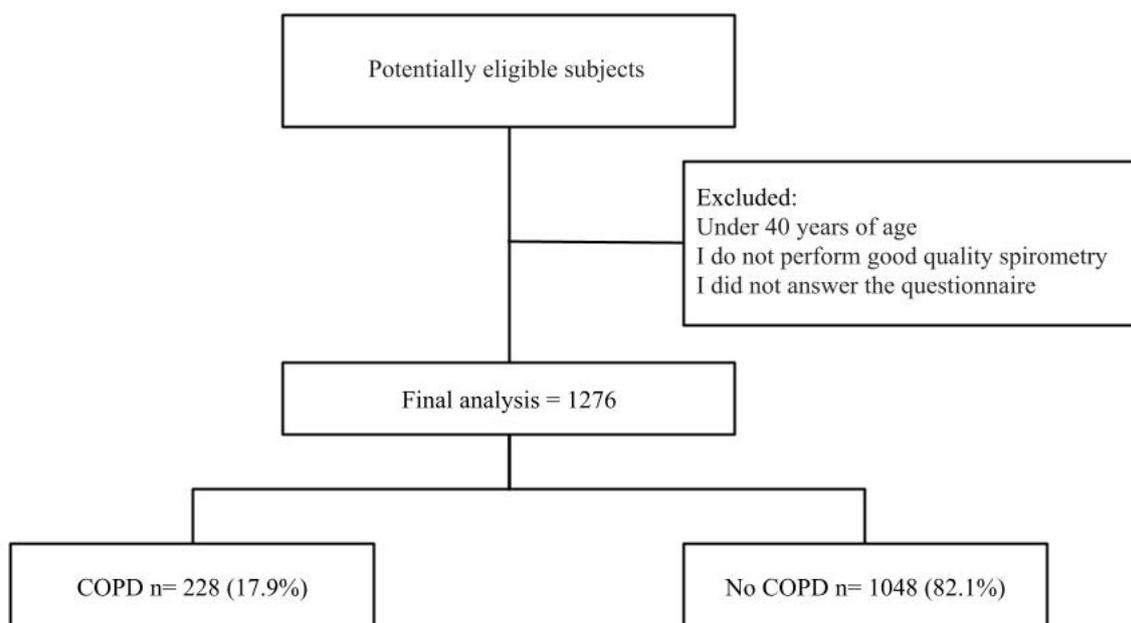
An AUROC of 0.5 was considered an absence of discriminatory ability, 0.51 to 0.60 almost zero discriminatory ability, 0.61 to 0.69 fair, 0.7 to 0.8 acceptable, 0.8 to 0.9 excellent, and greater than 0.9 outstanding. In the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), it is considered a low correlation  $<0.30$ , regular 0.30 to 0.50, moderate 0.50 to 0.70, good 0.70 to 0.90 and very good  $>0.90$ <sup>12</sup>.

#### Ethical considerations

The research protocol follows the international ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, the national ethical considerations of resolution 8430 of 1993 and the data protection law 1581. Additionally, research protocol was presented and approved by the research subcommittee of the Faculty of Medicine of the Universidad de La Sabana and by the ethics committee of the Clínica Universidad de La Sabana.

#### Results

1276 subjects were analyzed and 17.9% (228/1276) had a diagnosis of COPD figure 1. In the general population, the average age was 65.7 years (SD: 12.12), 46.5% (590/1276) male and 46.2% (587/1276) had a smoking history. **Table I** describes the general characteristics of the population.



**Figure 1.** Flow chart of the study population.

Notes: COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

**Table I**  
Baseline characteristics of the study population

	Total population n=1276	COPD n=228	No COPD n=1048	p-value
<b>Age, years x (SD)</b>	65.7 (12.12)	71.6 (11.41)	64.4 (11.91)	<0.001
<b>Male n (%)</b>	590 (46.5)	139 (61.0)	451 (43.3)	<0.001
<b>Respiratory symptoms n(%)</b>	1030 (81.6)	203 (89.2)	827 (79.0)	<0.001
<b>Age onset of symptoms x (de)</b>	58 (16.13)	60 (17.98)	58 (15.23)	0.016
<b>Wheezing (%)</b>	366 (29.07)	99 (43.3)	267 (25.0)	<0.001
<b>Smoking n (%)</b>	587 (46.2)	120 (53.7)	467 (45.3)	0.027
<b>IPY x (de)</b>	15 (24.74)	21 (28.91)	13 (23.35)	<0.001
<b>Passive smoker n (%)</b>	202 (16.2)	36 (16.6)	166 (16.8)	0.923
<b>Years of exposure x (de)</b>	26 (17.32)	14 (14.44)	21 (15.76)	<0.001
<b>Wood smoke exposure n (%)</b>	779 (61.0)	159 (70.0)	620 (59.5)	0.003
<b>Years of exposure x (de)</b>	21 (4.67)	25 (4.72)	21 (4.63)	0.002
<b>History of atopy n (%)</b>	366 (29.2)	99 (43.9)	267 (25.4)	<0.001
<b>Previous diagnosis of COPD n (%)</b>	279 (22.7)	114 (50.1)	165 (16.9)	<0.001
<b>Previous diagnosis of Asthma n (%)</b>	144 (11.4)	40 (18.3)	104 (10.0)	0.001

Notes: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; x, average; SD, standard deviation; n, number ; IPY, index packages year.

**Table II**  
Lung function

	Total population n=1276	COPD n=228	No COPD n=1048	p-value
<b>Weight kg x(SD)</b>	70.83 (13.60)	69.44 (13.91)	71.14 (13.52)	0.087
<b>Size cm x(SD)</b>	159.72 (9.59)	160.43 (9.08)	159.57 (9.70)	0.218
<b>FCV preB2 L x(SD)</b>	3.06 (0.98)	2.71 (0.92)	3.14 (0.98)	<0.001
<b>FCV postB2 L x(SD)</b>	3.14 (0.96)	2.93 (0.97)	3.19 (0.95)	<0.001
<b>FEV1 preB2 L x(SD)</b>	2.33 (0.82)	1.59 (0.63)	2.48 (0.60)	<0.001
<b>FEV1 postB2 L x(SD)</b>	2.45 (0.84)	1.77 (0.65)	2.59 (0.80)	<0.001
<b>FEV1 % Cambio x(SD)</b>	6.92 (9.04)	13.70 (14.05)	5.50 (6.79)	<0.001
<b>FEV1/FCV preB L x(SD)</b>	75 (11.35)	58.46 (9.72)	79.01 (7.89)	<0.001
<b>FEV1/FCV postB2 L x(SD)</b>	78 (10.10)	60.07 (8.28)	81.23 (5.54)	<0.001

Notes: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; x, average; SD, standard deviation; kg, kilograms; cm, centimeters; L, liters; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC, ratio forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second.

Subjects with a diagnosis of COPD presented an average pre B2 FVC of 2.71 liters (SD: 0.92) and an average post B2 FEV1/FVC of 60.07 liters (SD: 8.28), in subjects without COPD the average post B2 FEV1/FVC of 81.23 liters (SD: 5.54) **table II**. The characteristics of the questionnaire in the study population are described in **table III**.

#### Validity analysis of the Could it be COPD questionnaire

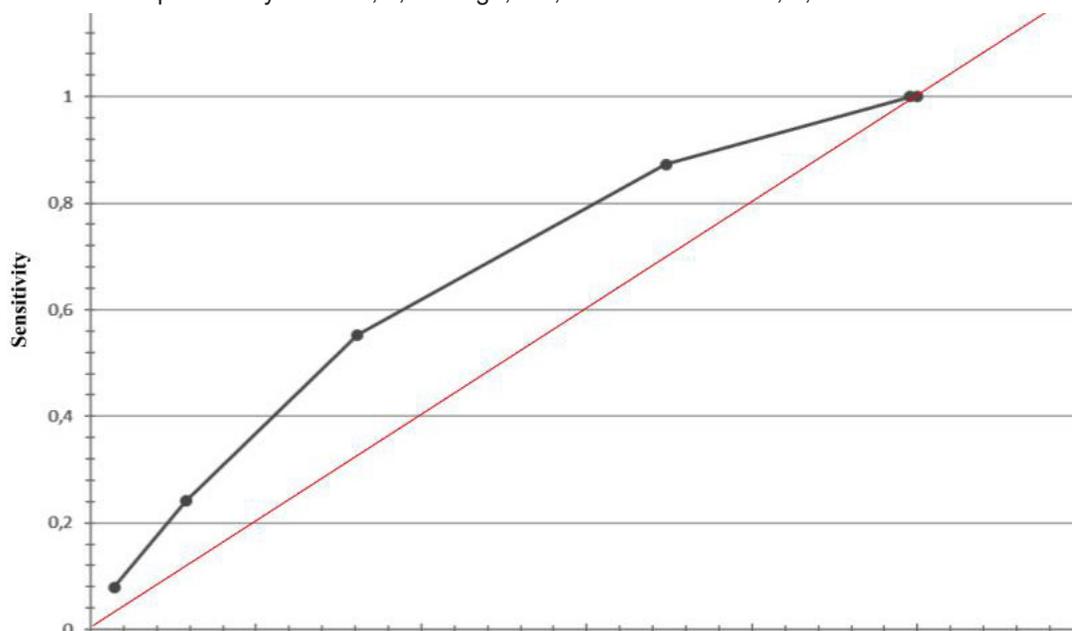
A cut-off point of 3 of the Could it be COPD questionnaire showed a sensitivity of 55.26% (95% CI: 48.9 - 62.2%) with a specificity of 67.74% (95% CI: 65.0 -

70.7 %), a PPV of 27.8% (95% CI: 23.6 - 31.9%), NPV of 87.3% (95% CI: 84.9 - 89.9%) and LR+ 1.73% (95% CI: 1.50% - 2.0%) , LR- 0.65% (95% CI: 0.65 - 0.679%) (p< 0.001) **figure 2**. The AUROC of the Could it be COPD was 0.642 (95% CI: 0.603 - 0.679%) (p< 0.001) **figure 2**. The reproducibility of the questions showed agreement with a Kappa of 0.356 (95% CI: 0.21 - 0.502), 0.549 (95% CI: 0.412 - 0.687), 0.469 (95% CI: 0.339 - 0.599), 0.671 (95% CI: 0.511 - 0.831) and 0.866 (95% CI: 0.791-0.942), respectively for each question, with a p<0.001 and a Cronbach's Alpha 0.71.- 0.76%) **table IV**.

**Table III**  
Could it be COPD questionnaire.

	Total population n=1276	COPD n=228	No COPD n=1048	p-value
Do you cough several times most days? n (%)	366 (29.0)	85 (37.0)	281 (27.0)	0.002
Do you bring up phlegm or mucus most days? n (%)	281 (22.0)	71 (31.0)	210 (20.0)	<0.001
Do you get out of breath more easily than others your age? n (%)	395 (31.0)	123 (54.0)	272 (26.0)	<0.001
Are you older than 40 years? n (%)	1260 (99.0)	226 (99.0)	1034 (99.0)	0.573
Are you a current smoker or an ex-smoker? n (%)	581 (46.0)	121 (53.0)	460 (44.0)	0.012
Could it be COPD Score x(SD)	2.26 (1.09)	2.75 (1.12)	2.15 (1.06)	<0.001
Could it be COPD score >3 points n (%)	464 (36.0)	126 (55.0)	338 (45.0)	<0.001
Could it be COPD score <3 points puntos n (%)	812 (64.0)	102 (45.0)	710 (68.0)	<0.001

Notes:chronic obstructive pulmonary disease; x, average; SD, standard deviation; n, number.



**Figure 2.** Area under the receiver operating characteristic curve of the Could it be COPD

**Table IV**  
Could it be COPD questionnaire performance by score

Score	COPD	No					PN						
		COPD	S	PF	E	FN	PPV	V	LR+	LR-	NND	NNDM	YI
0	0	9	100%	100%	0,00%	0,00%	12,2	0	1	0	0	1	0,01
1	29	310	100%	99,14%	0,85%	0,00%	18,90	93,6	1	0	116,64	1,08	0,08
2	73	391	87,28%	69,56%	30,43%	12,79%	21,1	92,4	1,25	0,41	5,64	1,21	0,17
3	71	217	55,26%	32,25%	67,74%	44,70%	31,5	87,3	1,73	0,65	4,34	1,29	0,23
4	37	91	24,12%	11,54%	88,45%	75,94%	31,5	64,1	2,08	0,85	7,95	1,14	0,12
5	18	30	7,89%	2,86%	97,13%	92,13%	38,7	83,8	2,75	0,92	19,87	1,05	0,05
Total: 228		1048											

Notes: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; S, Sensitivity; FP, False Positives; E, Specificity; FN, False Negatives; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; LR, Likelihood ratio; NND, number needed to diagnose; NNDM, Number Needed to Misdiagnose; YI, Youden Index.

### Discussion

This study evaluated the performance of the Could it be COPD questionnaire for the diagnosis of COPD, whose diagnostic validity showed a regular performance for a diagnostic test. All the questions in the questionnaire had significant responses in their different options to distinguish the disease. Respiratory symptoms and a smoking history were more frequent in the COPD population.

Calverley et al.<sup>11</sup> determined whether symptoms and medical history can identify subjects at higher risk of COPD using the Could it be COPD questionnaire. The diagnostic performance presented a sensitization of 77% to 86%, a specificity between 40% to 63%, a PPV had a range of 33% to 42% and the FP rate varied from 58% to 67%, values regardless of age and smoking history. In our cohort, lower sensitivity and specificity were described, probably due to the heterogeneity of the respiratory pathologies in the population in contrast to that described by Calverley, where only subjects with a smoking history and risk factors for the development of COPD were analyzed.

In the population without risk factors, without respiratory symptoms or initial stages of the disease, the usefulness of the use of questionnaires for the detection of COPD is reduced.<sup>6,13</sup> Rokach et al.<sup>14</sup> evaluated the performance of the Could it be COPD questionnaire together with other demographic variables in 1001 smokers and ex-smokers; 18% (180/1001) presented airflow obstruction. The multiple logistic regression analysis described good discrimination capacity for age, body mass index, and questionnaire score  $\geq 3$  points with an AUROC of 0.763, similar data described in our population, which included subjects with and without risk factors.

The daily variability of symptoms in COPD can be related to its severity, adherence to treatment, and exposure to external agents or environmental conditions, the most variable symptoms being dyspnea, cough, and expectoration<sup>15</sup>. In this study, variability was described with the first three questions of the Could it be COPD

questionnaire, which were related to respiratory symptoms such as cough, expectoration, and dyspnea.

Underdiagnosed subjects may have symptoms and risk factors where simple questionnaires can be useful to define the spirometric study.<sup>6,16</sup> However, we found a percentage of underdiagnosis of 49% with a sensitivity of 42% and a specificity of 73%, values that can eventually be exceeded by other available tools such as LFQ, CDQ, COPD-PS or PUMA questionnaires.<sup>16,17</sup> Early detection of under-diagnosed patients can reduce care costs in COPD management and it has been considered that reducing under-diagnosis can improve patient care and quality of life<sup>18</sup>.

### Limitations

Single-center study that limits external validation of its results. However, the number of subjects analyzed is adequate to support the results.

The prevalence of COPD in the patients included in our study was slightly lower than that reported in the PUMA study for Colombia (17.9% vs. 20.1%)<sup>19,20</sup>, and the PPV and NPV of the diagnostic test can be affected. More studies are needed to validate this questionnaire for the diagnosis of COPD.

### Conclusion

The Could it be COPD questionnaire has good reproducibility and regular validity for the identification of individuals with COPD. It is considered necessary to carry out other validation studies with other available tools.

### Funding

The University of La Sabana provided financial support for the study. Protocol number: MED-263-2019.

### References

1. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 ;319(5):L879-L883.

2. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14:1753466620942128.
3. Gupta N, Malhotra N, Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD - what's new and why. *Adv Respir Med.* 2021;89(3):344-346.
4. Larsson K, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, Gutzwiller FS, Mezzi K, et al. Treatment Patterns, Socioeconomic Status and Clinical Burden in Mild COPD: A Swedish Real-World, Retrospective Cohort Study, the ARCTIC Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17:1409-1421.
5. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, Kaiser B, Mikes R, Sator L, et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017 ;27(1):4.
6. Feinstein L, Wilkerson J, Salo PM, MacNell N, Bridge MF, Fessler MB, et al. Validation of Questionnaire-based Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Epidemiology.* 2020 ;31(3):459-466.
7. Schnieders E, Ünal E, Winkler V, Dambach P, Louis VR, Horstick O, et al. Performance of alternative COPD case-finding tools: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2021 ;30(160):200350.
8. Rokach A, Bohadana A, Kotek O, Shuali CC, Azulai H, Babai P, et al. Early Detection of COPD: An Opportunistic Case Finding Study in Smokers and Ex-Smokers Visiting a Medical Centre. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16:1519-1527.
9. McQuillan GM, McLean JE, Chiappa M, Corporation H, Lukacs SL. National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2014. *Vital Health Stat 2.* 2015 ;(170):1-14.
10. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. February 2020, Available from: <http://www.goldcopd.org>. Accessed January 30, 2023.
11. Caverley PM, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD.* 2005 ;2(2):225-32.
12. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep.* 1966 ;19(1):3-11.
13. Zhou Z, Zhou A, Peng Y, Duan J, Zeng Y, Zhao Y, et al. Determinants of Clinical COPD Questionnaire in Patients with COPD: A Cross-Sectional Observational Study. *Respiration.* 2020;99(7):606-616.
14. Rokach A, Bohadana A, Kotek O, Shuali CC, Azulai H, Babai P, et al. Early Detection of COPD: An Opportunistic Case Finding Study in Smokers and Ex-Smokers Visiting a Medical Centre. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16:1519-1527.
15. Wu M, Wang Z, Li M, Li K. Daily Symptom Variability in Patients With Stable COPD: A Narrative Review. *West J Nurs Res.* 2018 ;40(10):1543-1561.
16. Pagano L, McKeough Z, Wootton S, Zwar N, Dennis S. Accuracy of the COPD diagnostic questionnaire as a screening tool in primary care. *BMC Prim Care.* 2022 ;23(1):78.
17. Bastidas A, Cardozo A, Quintero E, López K, Suárez L, Hernández L. Clinical questionnaires for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Rev Fac Med.* 2021; 69(1): e204.
18. Laucho-Contreras ME, Cohen-Todd M. Early diagnosis of COPD: myth or a true perspective. *Eur Respir Rev.* 2020 ;29(158):200131.
19. López Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, Casas A, Stirbulov R, Di Boscio V. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology.* 2016;21(7):1227-34.
20. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008 ;133(2):343-9.



## Características de la anosmia en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Estudio comparativo entre la primera y la segunda oleada

Sánchez del Río Jesús Armando<sup>a</sup>, Valencia-Montiel Luis Pablo<sup>b</sup>, Montiel-Jarquín Álvaro José<sup>b</sup>, Bautista-Soto Edgar<sup>b</sup>, López-García Diana<sup>b</sup>, García-Galicia Arturo<sup>c</sup>, García-Santiago José Adrián<sup>b</sup>, Bertado-Ramírez Nancy Rosalía<sup>d</sup>, Loria-Castellanos, Jorge<sup>e</sup>.

(a) *Departamento de Otorrinolaringología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.*

(b) *Dirección de Educación e investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidades Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.*

(c) *Dirección de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidades Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.*

(d) *Dirección de Educación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidades Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.*

(e) *Coordinación de Proyectos Especiales, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.*

Recibido el: 30 de noviembre de 2023; el 10 de septiembre de aceptado 2024

### Resumen

#### Objetivo:

Comparar las características clínicas de la anosmia en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en la primera y segunda oleada.

#### Material y métodos:

Estudio comparativo, retrospectivo, retrolectivo y transversal durante el año 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con prueba RT-PCR positiva para COVID-19. Se consultó el expediente clínico del hospital para recabar aquellos expedientes que cumplieran con los criterios de selección. Las variables consideradas fueron: anosmia, edad, sexo, estado civil, ocupación, tiempo de evolución, cuadro clínico, conteo de neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, albúmina, LDH, los hallazgos de imagenología, tiempo de hospitalización, comorbilidades y tratamiento. Se utilizó T de Student para el análisis de variables no categóricas de distribución normal.

### PALABRAS CLAVE

Coronavirus.  
Trastornos del olfato.  
Virus del SARS.

**Resultados:**

La prevalencia de anosmia en pacientes con COVID-19 es de 31.3% en la primera oleada y de 38.9% en la segunda, sin una significancia estadística ( $p=0.676$ ). El tiempo medio de hospitalización fue de 5,88 días ( $DE\pm 2,06$ ), con una media del tiempo de evolución de 4,98 día ( $DE\pm 13,94$ ). Se reportó una media del conteo de neutrófilos de 4,73 103/ $\mu$ L ( $DE\pm 13,94$ ), un conteo linfocitos de 0,74 103/ $\mu$ L ( $DE\pm 0,14$ ), valores proteína C reactiva 116,52 mg/L ( $DE\pm 88,51$ ), valores de albúmina de 2,90 g/dL ( $DE\pm 1,25$ ) y valores de lactato deshidrogenasa (LDH) de 223,96 UI/L ( $DE\pm 51,13$ ). La diferencia principal fue un conteo mayor de neutrófilos en la segunda oleada comparada con la primera ( $p=0.007$ ).

**Conclusiones:**

Tras el análisis, se constató que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas y demográficas, entre la primera y la segunda oleada de infecciones por el SARS-CoV-2.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**GILTZA-HITZAK**

Koronabirusa.  
Usaimenaren  
nahasmenduak.  
SARS birusa.

**SARS-CoV-2 infekzioa duten pazienteen anosmiaren ezaugarriak. Lehenengo eta bigarren jasoaldien arteko azterketa konparatiboa.****Laburpena****Helburua:**

Lehenengo eta bigarren jasoaldietan SARS-CoV-2 infekzioa duten pazienteen anosmiaren ezaugarri klinikoak alderatzea.

**Materialak eta metodoak:**

Azterketa konparatiboa, atzera begirakoa, atzera begirakoa eta zeharkakoa 2020. urtean. 18 urtetik gorako pazienteak COVID-19rako RT-PCR proba positiboarekin sartu ziren. Ospitaleko espediente klinikoak kontsultatu zen, hautaketa-irizpideak betetzen zituzten espedienteak eskatzeko. Honako aldagai hauek hartu ziren kontuan: anosmia, adina, sexua, egoera zibila, okupazioa, eboluzio-denbora, koadro klinikoak, neutrofiloak zenbatzea, linfozitoak, C proteina errektiboa, albumina, LDH, irudi-aurkikuntzak, ospitaleratze-denbora, komorbilitateak eta tratamendua. Studenten T erabili zen banaketa normaleko aldagai ez-kategorikoak aztertzeko.

**Results:**

COVID-19a duten pazienteetan anosmiaren prebalentzia % 31.3 da lehen jasoaldian eta % 38.9 bigarrean, garrantzi estatistikorik gabe ( $p = 0.676$ ). Ospitaleratze bategen batez besteko denbora 5,88 egunekoak izan zen ( $\pm 2,06$  egun), eta eboluzio-denboraren batez bestekoak 4,98 egunekoak ( $\pm 13.94$  egun). Neutrofiloen kontaketa batez bestekoak 4,73 103/ $\mu$ L izan zen ( $DE \pm 13,94$ ), linfozitoen kontaketa 0,74 103/ $\mu$ L ( $DE \pm 0,14$ ), C proteina errektiboa 116,52 mg/L ( $DE \pm 88,51$ ), albuminaren balioak 2,90 g/dL ( $DE \pm 1,25$ ) eta lactato deshidrogenasaren balioak (LDH) 223,96 UI/L ( $DE \pm 51,13$ ). Alde nagusia neutrofiloen zenbaketa handiagoa izan zen bigarren jasoaldian, lehenengoarekin alderatuta ( $p = 0.007$ ).

**Conclusions:**

Analisiaren ondoren, egiaztatu zen ez zela alde estatistikoki esanguratsurik izan ezaugarri kliniko eta demografikoetan, SARS-CoV-2aren infekzioen lehen eta bigarren boladen artean.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**KEYWORDS**

Coronavirus.  
Olfaction disorders.  
SARS virus.

**Characteristics of Anosmia in patients with SARS-CoV2 infection. Comparative study between the first and second waves.****Abstract****Objective:**

To compare the clinical features of anosmia in patients infected with SARS-CoV-2 in the first and second waves.

**Material and methods:**

Comparative, retrospective, retrospective, retrospective, cross-sectional study during 2020. Patients over 18 years of age with a positive RT-PCR test for COVID-19 were included. Hospital medical records were consulted to collect records that met the selection criteria. The following variables were included: anosmia, age, sex, marital status, occupation, time of onset, clinical picture, neutrophil count, lymphocyte count, C-reactive protein, albumin, LDH, imaging findings, time of hospitalisation, comorbidities and treatment. Student's t-test was used for analysis of non-categorical variables with normal distribution.

**Results:**

The prevalence of anosmia in patients with COVID-19 is 31.3% in the first wave and 38.9% in the second wave, without statistical significance ( $p=0.676$ ). The mean hospital stay was 5.88 days ( $SD\pm 2.06$ ) with a mean evolution time of 4.98 days ( $SD\pm 13.94$ ). Mean neutrophil count was 4.73  $10^3/\mu\text{L}$  ( $SD\pm 13.94$ ), lymphocyte count was 0.74  $10^3/\mu\text{L}$  ( $SD\pm 0.14$ ), C-reactive protein was 116.52 mg/L ( $SD\pm 88.51$ ), albumin was 2.90 g/dL ( $SD\pm 1.25$ ) and lactate dehydrogenase (LDH) was 223.96 IU/L ( $SD\pm 51.13$ ). The main difference was a higher neutrophil count in the second wave compared to the first wave ( $p=0.007$ ).

**Conclusions:**

Anosmia-associated characteristics (clinical, therapeutic, demographic, economic and social) in patients with SARS-CoV2 infection during the first and second waves were not statistically significant.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**Introducción**

La infección por COVID-19 afectó a 220 países, áreas o territorios de todo el mundo con un total de casos acumulados hasta enero de 2024 de 774.291.287 infectados y más de 7.019.740 defunciones<sup>1,2,3</sup>. El agente causante de la infección es un coronavirus denominado SARS-CoV-2, perteneciente a un grupo de virus de ARN monocatenario de sentido positivo, grandes y con envoltura (+ARNsc) de la familia Coronaviridae<sup>4,5</sup>.

Actualmente la prueba recomendada para diagnosticar la infección por SARS-Cov-2 es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR)<sup>6</sup>. Una prueba de RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 confirma el diagnóstico de COVID-19 en la gran mayoría de los casos, sin embargo, también pueden producirse resultados falsos positivos<sup>6,7,8</sup>.

Los signos neurológicos asociados con el SARS-CoV-2 se clasifican en dos grupos, el primer grupo determina los signos de hiposmia/anosmia e hipogeusia/ageusia en pacientes con COVID-19 levemente afectados por el virus y, por lo tanto, que no requerían asistencia respiratoria. Por otro lado, los signos neurológicos como confusión mental (pérdida de la orientación, alteración del estado de alerta), alteración de las funciones superiores, inquietud o pérdida del conocimiento se han informado principalmente en casos graves<sup>9</sup>.

Los trastornos del olfato (hiposmia, anosmia) ocurren entre el 15% y el 20% de la población general. La prevalencia de anosmia es de 2 a 5%<sup>10</sup>.

La anosmia posviral es más común en mujeres y tiene un pronóstico favorable a diferencia de otros subgrupos de anosmia<sup>11</sup>.

Los pacientes que cursan con COVID-19 generalmente desarrollan anosmia en un promedio de 4.4 días después del inicio de la infección por SARS-CoV-2, con una duración de 8.96 días.<sup>12, 13, 14, 15, 16</sup>

La pérdida del olfato reportada en pacientes con COVID-19 se debe a la infección de las células de sostén y pericitos vasculares del epitelio y bulbo olfatorio, lo que consecuentemente altera la función de las neuronas olfatorias. La mayor participación de las células madre (que expresan niveles más bajos de receptores ACE2) podría ser la base de las disfunciones olfativas de larga duración<sup>17</sup>.

Un estudio reciente demostró que las células epiteliales nasales muestran una expresión muy alta de ACE2 en la infección por SARS-CoV-2, lo que permite una amplia entrada viral. En consecuencia, puede producirse una lesión del nervio periférico que cause anosmia, que se observa con frecuencia en pacientes infectados en nuestra práctica clínica<sup>18,19</sup>.

La expresión de ACE2 en la vía olfativa sigue siendo controvertida. Sin embargo, considerando la alta expresión de ACE2 en células no neuronales del epitelio olfatorio y del bulbo olfatorio, se plantea la hipótesis de que la infección de estas células no neuronales inicia una respuesta inflamatoria que afecta la función de las neuronas olfativas. Desde un punto de vista diferente,

el daño directo de las células no neuronales por el virus influye en la función de las células neuronales al alterar el equilibrio del agua y los iones o comprometer los niveles iniciales del mecanismo de percepción del olor<sup>20, 21</sup>. Las neuronas sensoriales olfativas son bipolares y están directamente expuestas al medio ambiente, lo que puede resultar en daño por agentes tóxicos, infecciosos, químicos o inflamatorios<sup>22</sup>.

El principal hallazgo de la resonancia magnética en la anosmia secundaria a una infección o traumatismo de las vías respiratorias superiores es la reducción del bulbo olfatorio y el volumen del tracto, que se correlaciona con la función olfatoria<sup>23, 24</sup>.

El SARS-CoV-2 puede ingresar al cerebro a través del bulbo olfatorio, y desde allí propagarse por transmisión axonal directa<sup>25</sup>. La respuesta inmune sistémica excesiva juega un papel importante en el daño multiorgánico en pacientes con COVID-19 grave. Por lo tanto, la respuesta inmune inducida por el SARS-CoV-2 puede dañar las neuronas receptoras olfativas y, por esta razón, provocar una disfunción olfativa<sup>26, 27</sup>.

Las descripciones de la prevalencia son necesarias ya que permitirán generar estrategias sanitarias para la contención del COVID-19 mejorando las condiciones de los pacientes, así mismo la instauración de un tratamiento temprano que permita una recuperación precoz con una disminución de los pacientes que desarrollan cuadros graves, motivo por el cual se buscó comparar las características clínicas de la anosmia en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en la primera y segunda ola de COVID-19.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, retrolectivo y transversal en un hospital de concentración de tercer nivel, en pacientes con anosmia durante la primera y segunda ola de COVID-19 correspondientes a los periodos del 27 de febrero al 18 de julio y del 27 de septiembre a diciembre del 2020, respectivamente. El objetivo central del presente trabajo fue conocer y registrar las características clínicas y prevalencia de este síntoma en pacientes serológicamente positivos para COVID-19, durante el periodo comprendido entre febrero a diciembre de 2020.

Se seleccionaron pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro médico de referencia de tercer nivel. Los criterios de inclusión considerados para el presente estudio fueron: pacientes mayores de 18 años con prueba serológica positiva a COVID-19, sin historia previa de alergias o anomalías anatómicas o funcionales de la vía aérea, que se reportaran asintomáticos previo a la infección por COVID-19. Se excluyeron pacientes que fallecieron antes de remitir la patología, aquellos que fueron trasladados a otros hospitales o pidieron su alta voluntaria.

Se eliminó a pacientes que tuvieran el diagnóstico preexistente a la infección de SARS-CoV-2 de anosmia.

Se procedió a dividir la muestra en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de anosmia para su posterior análisis estadístico. Las variables consideradas fueron: anosmia, edad, sexo, estado civil, ocupación, tiempo de evolución, cuadro clínico, conteo de neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, albúmina, LDH, los hallazgos de imagenología, tiempo de hospitalización, comorbilidades y tratamiento. Las variables recolectadas se vaciaron en una hoja de recolección de datos para su posterior estudio.

El tamaño de la muestra se calculó a través de la fórmula para poblaciones finitas, los pacientes se seleccionaron por medio de un muestreo simple aleatorizado.

De los expedientes de los pacientes que integraron la muestra de estudio se recolectó toda la información necesaria en la hoja de recolección de datos, los datos recopilados en el instrumento que se diseñó fueron capturados en el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v26.0, Chicago, IL USA) en el que se generó el análisis estadístico y con base en este se realizaron los resultados y la discusión de este estudio.

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de medidas de tendencia central media, mediana y moda además de medidas de dispersión que son la varianza y la desviación típica o desviación estándar; en aquellas variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes. Para la asociación de las variables se realizó tablas cruzadas y se utilizó prueba T de Student. En el análisis de la normalidad de la muestra se realizó por prueba de Shappiro-Wilk, se obtuvo ( $p=0,674$ ). Se utilizó T de Student para el análisis de variables no categóricas de distribución normal.

### **Resultados**

#### *Características sociodemográficas de la población total del estudio (ambas oleadas)*

De manera global evaluando ambas oleadas por COVID-19, se incluyó una muestra de 50 pacientes, de los cuales el 38% eran hombres y el 62% restante mujeres con una media de edad de 44,50 años ( $DE\pm 13,947$ ). El tiempo medio de hospitalización fue de 5,88 días ( $DE\pm 2,06$ ), se reportó un tiempo máximo de tiempo de hospitalización de 9 días; la media del tiempo de evolución de la infección fue de 4,98 días ( $DE\pm 13,94$ ). Las características demográficas basales de la población se muestran en la **tabla I**.

#### *Características sociodemográficas de la población de acuerdo con ambas oleadas.*

Los pacientes con COVID-19 en la primera oleada de esta pandemia fueron el 64% de la muestra, mientras que el 36% perteneció a la segunda oleada, las características de ambos grupos se observan en las **tabla I y III**.

**Tabla I: Características demográficas basales de la población por oleada**

Variable		Primera oleada n	Segunda oleada n	n	%	p
Género	Masculino	13	6	19	38%	0,706
	Femenino	19	12	31	61%	
Estado Civil	Casado	21	12	33	66%	0,878
	Soltero	11	6	17	34%	
Ocupación	Empleado	10	3	13	26%	0,259
	Ama de casa	9	7	16	32%	0,433
	Jubilado	2	2	4	8%	0,471
	Comerciante	6	3	9	18%	0,854
	Obrero	3	0	3	6%	0,18
	Estudiante	2	3	5	10%	0,238
Cuadro Clínico	Fiebre	30	17	47	94%	0,92
	Cefalea	29	15	44	88%	0,446
	Artralgia	16	8	24	48%	0,705
	Hiperemia	25	10	35	70%	0,094
	Tos	28	17	45	90%	0,432
	Anosmia	10	7	17	34%	0,676
Hallazgos de imageología	Disnea	8	5	13	26%	0,829
	Opacidad de vidrio esmerilado	6	2	8	16%	0,713
	Consolidación	3	1	4	8%	0,632
	Patrón mixto	6	4	10	20%	0,768
	Dos o más	17	11	28	56%	0,585
Comorbilidades	DM	1	0	1	2%	0,448
	Sobrepeso	0	1	1	2%	0,178
	Enfermedades respiratorias	0	1	1	2%	0,178
	Dos o más	31	16	47	94%	0,253
Tratamiento	Dexametasona	2	1	3	6%	0,92
	Hidroxicloroquina	0	1	1	2%	0,178
	Azitromicina	2	0	2	4%	0,279
	Dos o más	28	16	44	88%	0,884

Abreviaturas: n=muestra, p=probabilidad, DM=diabetes mellitus. Fuente: Hoja de recolección de datos

#### *Características sociodemográficas de la población con anosmia de acuerdo con la oleada*

Finalmente, para conocer los factores que pueden influenciar en que los pacientes desarrollaran anosmia, se analizaron las variables de los pacientes con anosmia y sin anosmia en cada una de las dos oleadas. Se demostró una significancia estadística por medio de T de Student en los dominios referentes a empleo y hallazgos radiológicos ( $p < 0,05$ ), durante la primera oleada se halló una diferencia en los pacientes con consolidación

por medio de radiografía y el desarrollo de anosmia, sin embargo, durante la segunda oleada no se encontró significancia en relación con los hallazgos por imageología. A pesar de esto, la ocupación de estudiante y empleado reportaron una T de Student significativa. El tiempo de evolución de la infección por coronavirus no fue un factor determinante en el desarrollo de anosmia, independientemente de la oleada ( $p > 0,05$ ). Los resultados desglosados de las variables analizadas se observan en las **tablas II a III**.

**Tabla II: Características cuantitativas y cualitativas de la población por oleada**

Variables		Cuantitativas			Cualitativas		
		Primera Oleada			Segunda Oleada		
		Con anosmia n	Sin anosmia n	P	Con anosmia n	Sin anosmia n	P
Género	Masculino	3	10	0.680	2	4	0.117
	Femenino	7	12		5	7	
Estado civil	Casado	6	15	0.204	5	7	0.117
	Soltero	4	7		2	4	
Ocupacion	Empleado	2	8	0.856	1	2	0.047
	Ama de casa	3	6	0.025	2	5	0.513
	Jubilado	1	1	0.349	1	1	0.117
	Comerciante	2	4	0.015	2	1	1.169
	Obrero	1	2	0.007	0	0	NA
	Estudiante	1	1	0.349	1	2	0.047
Cuadro Clínico	Fiebre	9	21	0.920	6	11	0.197
	Cefalea	9	20	0.446	7	8	0.130
	Artralgia	5	11	0.705	4	4	0.387
	Hiperemia	8	17	0.094	5	6	0.474
	Tos	8	20	0.432	6	11	0.197
	Anosmia	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Disnea	3	5	0.829	2	3	0.952
Hallazgos de imageología	Opacidad de vidrio esmerilado	3	3	1.208	1	1	0.117
	Consolidación	1	2	0.007	1	0	1.664
	Patron mixto	0	6	3.357	1	3	0.417
	Dos o más	6	11	0.276	4	7	0.076
Comorbilidad	DM	0	1	0.469	0	0	NA
	Sobrepeso	0	0	NA	0	1	0.674
	Endermedades respiratorias	0	0	NA	1	0	1.664
	Dos o mas	10	21	0.469	6	10	0.117
Tratamiento	Dexametosona	1	1	0.349	1	0	1.664
	Hidroxiclороquina	0	0	NA	0	1	0.674
	Azitromicina	0	2	0.969	0	0	NA
	Dos o más	9	19	0.083	6	10	0.117

Abreviaturas: n=muestra, p=probabilidad, DM=diabetes mellitus, NA=no aplica.

En referencia a los hallazgos laboratoriales, se reportó una media del conteo de neutrófilos de 4,73 103/ $\mu$ L (DE $\pm$ 13,94), un conteo linfocitos de 0,74 103/ $\mu$ L (DE $\pm$ 0,14), valores proteína C reactiva 116,52 mg/L (DE $\pm$  88,51), valores de albúmina de 2,90 g/dL (DE $\pm$  1,25) y valores de lactato deshidrogenasa (LDH) de 223,96 UI/L (DE $\pm$ 51,13).

En cuanto al conteo de neutrofilos, hubo diferencias estadísticamente significativas entre la primera y

segunda ola de COVID-19 (p=0,039). El resto de las variables no tuvieron diferencia estadística entre ambas oleadas de COVID-19 (p=>0,05) (**ver tabla IV**).

Referente al tratamiento dirigido a los pacientes con infección activa por COVID-19, se ocuparon esteroides sistémicos para el tratamiento de la anosmia, debido a las características fisiopatológicas d se prefiero el tratamiento dual con dexametasona más antibiótico empírico de amplio espectro en 18% de la población.

**Tabla III: Características cuantitativas de la población con anosmia por ola**

Variables	Primera ola		p	Segunda ola			p	
	Con anosmia Media	Sin anosmia Media		Prime- ra ola Media	Con anosmia Media	Sin anosmia Media		Segun- da ola Media
Edad	45.90	45.90	48.17	0.590	41.43	40	40.56	0.859
Tiempo de evolución	5.18	5.18	5.22	0.801	4.71	4.73	4.72	0.991
Tiempo de hospitalización	6.10	6.0	6.11	0.909	6.14	5.27	5.61	0.363
Conteo de neutrófilos	3.92	4.58	4.367	0.227	5.27	5.45	5.383	0.805
Conteo de Linfocitos	0.69	0.78	0.744	0.095	0.80	0.68	0.728	0.121
Proteína C reactiva	109.60	107.09	131.278	0.937	162.14	112.64	131.889	0.326
Albumina	2.71	2.64	2.761	0.870	3.99	2.92	3.333	0.101
LDH	222.10	223.73	211.944	0.932	219.43	229.00	225.278	0.737

Abreviaturas: p=probabilidad.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Notas: El principal objetivo fue conocer a los pacientes que presentaron anosmia en la primera y segunda oleada de COVID-19 por lo que se hizo una tabla cruzada de 2\*2 para cumplir con el propósito.

**Tabla IV: Pacientes con anosmia en la primera y segunda oleada COVID-19**

Variable	Primera oleada	Segunda oleada	Total	P
Con anosmia	10	7	17	
Sin anosmia	22	11		
Total:	32	18	33	0.676
			50	

Fuente: Hoja de recolección de datos

## Discusión

La anosmia es uno de los síntomas más comunes durante la infección por COVID-19, en el presente estudio se analizó las características clínicas que presentaron los pacientes con anosmia durante la primera y segunda oleada por dicha entidad.

Se reportó una incidencia en la primera y segunda oleada del COVID-19 del 31,30% y 38,90% respectivamente, cifras que concuerdan con otros estudios realizados en población mexicana. Fernández et al; reportaron una incidencia del 41,03%<sup>28</sup>. A pesar de esto, nuestras tasas se mueven dentro de los parámetros descritos en la literatura a nivel mundial, Kanaganayagam et al describe que la incidencia de este síntoma puede alcanzar valores de hasta el 47,00%<sup>29</sup>.

Con respecto a la edad, la aparición de dicha patología respecto a la media de edad rondó los 40 años; lo que se

contradice a lo descrito por Talavera quien reportó una media de edad  $67,18 \pm 14,75$  años<sup>30</sup>.

En otros estudios se observó que las mujeres son más afectadas en ambas oleadas, sin embargo, no alcanzó significancia estadística para asociarse al desarrollo de anosmia. Este resultado es concordante a lo descrito por Heidari et al. quienes hallaron que dos tercios de los pacientes eran mujeres y la explicación posible para esto es debido a que, en las tasas globales de población, el género femenino alcanza cifras más elevadas respecto al opuesto<sup>14</sup>.

Por otro lado, el tiempo de evolución no mostró diferencias entre pacientes con anosmia y aquellos que no la desarrollaron ( $p > 0,05$ ), resultado que no es concordante a lo hallado por Talavera et al. donde el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la visita al hospital fue

de  $7,34 \pm 6,16$  días, siendo más prolongado en pacientes con anosmia,  $8,64 \pm 5,46$  días frente a  $6,9 \pm 6,33$  días ( $p = 0,003$ )<sup>30</sup>. El cuadro clínico de COVID-19 fue similar entre pacientes con y sin anosmia, sin embargo, Talavera et al; encontró que los pacientes con anosmia presentaron mayor frecuencia de artralgias, fiebre, tos, alteraciones gastrointestinales y mialgia todas con una significancia estadística de ( $p < 0,05$ ), en comparación con aquellos sin anosmia<sup>30</sup>.

De manera similar, Heidari et al encontró que la anosmia podría ser la única presentación clínica de COVID-19 sin otros síntomas asociados esta diferencia en los reportes se puede explicar dada la subjetividad de los síntomas mencionados por los propios pacientes, además estos hallazgos varían de acuerdo con la etapa clínica de la infección por COVID-19 y la severidad de esta infección<sup>14</sup>.

Los hallazgos de imagenología que se describieron en los pacientes tuvieron un comportamiento similar en ambas oleadas, sin embargo, el patrón aislado de opacidad en vidrio esmerilado fue mayor durante la primera oleada con 6 pacientes frente a 3 de la oleada consecutiva, sin embargo, no se encontró ninguna significancia estadística. Situación que es concordante con lo propuesto por Jerome et al, donde se determinó que la etiología de la anosmia no está relacionada con hallazgos imagenológicos<sup>31</sup>.

Específicamente en la primera oleada se encontró que en los pacientes sin anosmia el signo que más se encontró por medios de imagenología fue consolidación ( $p = 0,007$ ) mientras que en la segunda oleada el patrón mixto fue el más frecuente pero no fue significativo, este hallazgo no es concordante a lo reportado por Talavera et al. donde las imágenes de tórax fueron anormales en el 95,3% de pacientes que sí tuvieron anosmia<sup>32</sup>.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio no se encontraron diferencias entre pacientes con anosmia y sin anosmia ( $p > 0,05$ ), lo que resulta contradictorio al reporte de Talavera et al. donde los parámetros de laboratorio al ingreso fueron menos anormales en pacientes con anosmia en el caso de leucocitos (6305 en pacientes con anosmia vs 6805 en pacientes sin anosmia recuento  $\times 10^9/L$ ,  $p = 0,006$ ), LDH (272 frente a 292 U/L,  $p = 0,014$ ), PCR (53 frente a 73 mg/L,  $p = 0,018$ ), sin embargo si se observó una diferencia entre oleadas ya que el conteo de neutrófilos era mayor durante el segundo pico de la pandemia con una significancia estadística de  $p = 0,039$ <sup>32</sup>.

También Hornuss et al. encontró que los pacientes con anosmia reportaron un mayor número de leucocitos ( $6,3 \pm 3,3$  vs  $4,3 \pm 3,8$  Ths/mL) en comparación con los pacientes sin anosmia, menores cifras de linfocitos ( $0,8 \pm 0,6$  vs  $1,4 \pm 0,8$  Ths/mL), mayores niveles de PCR ( $60 \pm 42$  vs  $19 \pm 75$  mg/L), y mayores niveles de LDH ( $294 \pm 258$  vs  $249 \pm 75$  U/L)<sup>15</sup>.

Finalmente, el tratamiento no difirió entre pacientes con anosmia y aquellos sin anosmia ( $p > 0,05$ ). Lo que se asemeja a lo reportado por Talavera et al. donde el uso de hidroxiquina (pacientes con anosmia 94,5 % frente a pacientes sin anosmia 89,8 %), lopinavir/ritona-

vir (93,2 % frente a 89,8 %), remdesivir (0,7 % frente a 2,3 %), metilprednisolona (48,6 % frente a 53,5 %), tocilizumab (4,8% vs 6,5%) o interferón beta (37,7% vs 39,1%) fue similar entre ambos grupos<sup>32</sup>.

En cuanto al manejo específico de los pacientes con anosmia, Tanasa et al. encontró que los médicos usan con frecuencia esteroides orales empíricos para el tratamiento de la anosmia, para disminuir la inflamación y el edema, sin embargo, lo ideal es que se inicie un manejo y tratamiento de casos individualizados, considerando los mayores riesgos de inmunosupresión asociados con estos medicamentos<sup>33</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el ácido alfa lipoico mejora la función olfativa en un pequeño estudio no controlado. Se comprobó que la suplementación con omega-3 protege contra la pérdida olfativa durante el período de recuperación después de la cirugía de la base del cráneo y, por lo que puede tener potencial en la recuperación después de la pérdida postviral, aunque esto no se ha probado<sup>34</sup>.

Finalmente se puede concluir que el hecho que las infecciones virales del tracto respiratorio superior determinan con frecuencia la disfunción del olfato y la disfunción del gusto. Están descritos dos síndromes, el primero es el síndrome de la hendidura olfativa, donde se presenta una pérdida conductiva debido a la obstrucción de la mucosa de la hendidura olfativa. El segundo es el síndrome de anosmia posviral, donde se presenta pérdida neural debido a la destrucción de las neuronas sensoriales olfativas. El primer síndrome tiene una resolución relativamente rápida de la anosmia, mientras que el segundo puede estar asociado con alteraciones olfativas persistentes<sup>33</sup>.

Ya se ha reportado anosmia en el curso de infecciones por SARS-COV2 y otros coronavirus; sin embargo, en los pacientes con COVID-19 la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros síntomas de rinitis. Por lo tanto, esto probablemente se deba al daño directo del virus sobre los receptores olfativos y gustativos<sup>4</sup>.

Sumado a lo anterior, dado al antecedente en mamíferos de encefalitis, encefalomiелitis y desmielinización crónica que es probable en infecciones por coronavirus, se debe considerar seriamente preguntar sobre la pérdida del sentido del olfato en cualquier paciente del que se sospeche que tiene COVID-19. Asimismo, cualquier paciente con anosmia durante la pandemia de COVID-19 debe ser descartado para esta enfermedad viral<sup>26, 35</sup>.

## Conclusiones

Tras el análisis, se constató que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas y demográficas, entre la primera y la segunda oleada de infecciones por el SARS-CoV-2.

## Bibliografía

1. World Health Organization WHO COVID-19 Dashboard. [(accessed on 30 January 2023)]. Available online: <https://covid19.who.int>

2. Cespedes M da S, Souza JCRP de. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(2):116–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116>.
3. Zhang Q, Shan K, et al. Anosmia and Ageusia as the Only Indicators of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020; 12(5):e7918.
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
5. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guesous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog.* 2021;153(104799):104799. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>
6. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, et al. COVID 19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277:1885–1897
7. Karimi-Galougahi M, Raad N, Mikaniki N. Anosmia and the Need for COVID-19 Screening during the Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):96–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599820925056>
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020; 324(8):782–793
9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
10. Ovesen T. COVID-19 anosmia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020 Apr 4;140(7). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.20.0302. PMID: 32378855.
11. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020;58(3):302–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.140>
12. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1426–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.017>
13. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>
14. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):132–134. doi: 10.1177/0194599820922992. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32340555
15. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020 Aug;50(5):436–439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305563; PMCID: PMC7162775.
16. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck [Internet].* 2020;42(6):1252–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26204>
17. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol [Internet].* 2020;10(9):1103–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22593>
18. Marinosci A, Landis BN, Calmy A. Possible link between anosmia and COVID-19: sniffing out the truth. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;277(7):2149–2150. doi: 10.1007/s00405-020-05966-0. PMID: 32303881; PMCID: PMC7164410.
19. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses.* 2020 Jun 17;bjaa040. doi: 10.1093/chemse/bjaa040. Nasir S, Iftikhar PM. Association of COVID-19 with anosmia and hypogeusia. *Am J Med Sci.* 2020;360(4):414. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.06.012>
20. Yazdanpanah N, Saghazadeh A, Rezaei N. Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev Neurosci.* 2020;31(7):691–701.
21. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses.* 2020;141(109757):109757.
22. Politi LS, Salsano E, et al. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurology* 2020; 77(8):1028–1029.
23. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, García-Gil A, Solís-González CJ, Canizalez-Román A, León-Sicairos N, Alcántar-Fernández J. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:572–579.
24. Kanaganayagam E, Lloyd G, Travers L, Morris J, Chang A. COVID-19-related anosmia. *Aust J Gen Pract.* 2022 Apr 6;51. doi: 10.31128/AJGP-COVID-51-3. PMID: 35393605.
25. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, et al. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARSCoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad Radiol* 2020; 27(6):892–893
26. Lechien JR, Michel J, Radulesco T, Chiesa-Estomba CM, Vaira LA, De Riu G, Sowerby L, Hopkins C, Saussez S. Clinical and Radiological Evaluations of COVID-19 Patients With Anosmia: Preliminary Re-

- port. *Laryngoscope* 2020; 130(11):2526-2531. doi: 10.1002/lary.28993.
27. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(15):2152–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00406>
  28. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020;58(3):295–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.116>
  29. Talavera B, García D, Martínez E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences* 2020; 419:117163
  30. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;419(117163):117163. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>

# NOTA CLÍNICA

Gac Med Bilbao. 2025;122(1):19-22



## Síndrome de implantación de cemento óseo A propósito de un caso

Gainza-Ruiz-Bravo Sara<sup>a</sup>, Uribarri-López María<sup>a</sup>

(a) *Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Basurto. Bilbao. Bizkaia.*

Recibido el: 9 de febrero de 2023; aceptado el 14 de febrero de 2024.

### Resumen:

Presentamos el caso de una mujer de 89 años que durante una cirugía programada para artroplastia total de rodilla presenta edema agudo de pulmón, hipertensión pulmonar y fallo cardíaco derecho. Tras descartar otras posibles etiologías se llega al diagnóstico de exclusión de síndrome de implantación de cemento óseo. Este artículo muestra la importancia de sospechar este síndrome, ya que es una complicación potencialmente mortal que puede llegar a afectar hasta al 20% de los procedimientos; por lo que su correcto diagnóstico y manejo resultan cruciales.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de implantación del cemento óseo,.  
Artroplastia cementada.  
Metacrilato.

### Hezur-zementua ezartzearen sindromea. Kasu baten deskribapena

#### Laburpena:

89 urteko emakume baten kasua aurkezten dugu, zeinak belauneko artroplastia osorako programatutako kirurgia batean, birika edema akutua, birika hipertentsioa eta eskuin bihotz gutxiegitasuna aurkeztu zituen. Beste etiologia posible batzuk baztertu ostean, hezur-zementua ezartzearen sindromea diagnostikatu zitzaion. Artikulu honek sindrome hau susmatzearen garrantzia azpimarratu nahi du; izan ere, konplikazio potentzialki hilgarri honek prozeduren %20ri eragin diezaieke. Hortaz, diagnostiko goiztiarra eta maneio egokia funtsezkoak dira.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

### GILTZA-HITZAK

Hezur-zementua ezartzearen sindromea.  
Artroplastia zementatu.  
Metakrilatoa.

### Bone cement implantation syndrome. A case report.

#### Summary:

We present the case of an 89-year-old woman who presented acute pulmonary edema, pulmonary hypertension, and right heart failure during scheduled total knee arthroplasty surgery.

### KEYWORDS

Bone cement implantation syndrome.

Autor para correspondencia: saragainza@gmail.com (Gainza-Ruiz-Bravo Sara).

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Cemented arthroplasty.  
Methacrylate.

After dismissing other possible etiologies, she was diagnosed with bone cement implantation syndrome. This article shows the importance of suspecting this syndrome, since it is a potentially fatal complication that can affect up to 20% of procedures. Therefore, its correct diagnosis and management are crucial.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

La implantación de prótesis de rodilla en el paciente adulto constituye una de las intervenciones más importantes de la cirugía ortopédica. Frecuentemente, se acompaña de diversos padecimientos crónicos que dificultan la prevención de complicaciones, manejo y rehabilitación. Actualmente se acepta que la movilización temprana precoz es fundamental<sup>1</sup>.

A pesar de que el síndrome de implantación por cemento óseo (SICO) es poco conocido, es una causa importante de mortalidad y morbilidad intraoperatoria en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla cementada, que también puede verse durante el postoperatorio de forma más leve<sup>2</sup>.

No existe una definición consensuada para el SICO. Se caracteriza por una serie de condiciones clínicas que pueden incluir hipoxia, hipotensión, arritmias cardíacas, aumento de la resistencia vascular pulmonar y paro cardíaco. Se asocia con mayor frecuencia a la artroplastia de cadera, pero también puede ocurrir en la de rodilla o en la cementación de cuerpos vertebrales<sup>3</sup>. Su incidencia es de aproximadamente un 20% en los procedimientos ortopédicos, de los cuales un 0.5-1.7% padecen una reacción grave.

Los factores de riesgo de esta complicación incluyen la enfermedad metastásica, un canal femoral no instrumentado previamente (se piensa que la superficie interna del fémur se vuelve lisa y esclerótica una vez instrumentada y cementada, y, por tanto, ofrece una superficie menos permeable), una prótesis de tallo largo, artroplastia total de cadera por fracturas patológicas, hipertensión pulmonar preexistente e insuficiencia del ventrículo derecho, y una gran cantidad de cemento utilizado<sup>5</sup>.

En cuanto a la fisiopatología podemos encontrar los siguientes mecanismos.

En primer lugar, Karlsson et al. demostraron *in vitro* que el monómero de metilmetacrilato (MMC) actúa directamente sobre el músculo liso vascular para producir vasodilatación. El metilmetacrilato produjo una relajación dependiente de concentración tanto de la vena safena humana como de la aorta de conejo<sup>6</sup>.

Esta hipótesis no explicaría los hallazgos clínicos producidos por el SICO *in vivo*, ya que varios estudios en animales han demostrado que la concentración de MMC en plasma después de la artroplastia de rodilla cementada es considerablemente menor que la concentración requerida para causar efectos pulmonares o cardiovasculares. En consecuencia, se ha sugerido que los cambios hemodinámicos observados en el SICO son resultado de un aumento de la presión intramedular en la cemen-

tación que conduce a la embolización, en lugar de una acción directa del monómero en el sistema cardiovascular<sup>2</sup>.

Otro de los modelos propuestos es el modelo embólico. La embolización generalmente resulta de la presurización de la cavidad ósea (a menudo >300 mmHg) durante la inserción de prótesis y cementación. Los émbolos liberan mediadores vasoactivos a la circulación pulmonar que aumentan la resistencia vascular pulmonar. El deterioro clínico del SICO es el resultado del fallo del ventrículo derecho debido a la alta resistencia vascular pulmonar que origina la reducción del gasto cardíaco y la hipotensión sistémica, lo que finalmente conduce a un paro cardíaco. El aumento agudo de la presión del ventrículo derecho conduce a la dilatación de este, lo que empuja el tabique interventricular hacia la izquierda, produciendo un llenado deficiente del ventrículo izquierdo y una reducción del gasto cardíaco. Los émbolos pueden también alcanzar la circulación cerebral a través del foramen oval permeable o la circulación pulmonar, lo que se puede ver mediante ecocardiografía transesofágica y Doppler transcraneal<sup>3</sup>.

Otra de las hipótesis es la de la hipersensibilidad. La anafilaxia (hipersensibilidad de tipo 1) estuvo implicada como posible causa de un caso fatal de SICO en 1972. Se ha demostrado un aumento significativo en la concentración de histamina en plasma en pacientes hipotensos sometidos a cementación, pero no está claro si la liberación de histamina es atribuible al efecto directo del monómero de cemento o si se trata de un proceso mediado por IgE<sup>2</sup>.

El último de los modelos propuestos es la activación del complemento. Las anafilotoxinas C3a y C5a son potentes mediadores de la vasoconstricción y la broncoconstricción. Se ha demostrado un aumento en los niveles de C3a y C5a, lo que sugiere la activación de esta vía del complemento en la artroplastia cementada, pero no en la hemiarthroplastia no cementada<sup>2</sup>.

Es probable que haya una combinación de todos estos procesos en cada caso. El grado en que cada mecanismo propuesto contribuye al desarrollo de la clínica del SICO depende de las comorbilidades y del estado previo de los sistemas respiratorio y cardiovascular, y es de esperar que un paciente con la función del ventrículo derecho comprometida sea más susceptible a un incremento de la resistencia vascular pulmonar<sup>4</sup>.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de 89 años que ingresa para cirugía programada de prótesis de rodilla. Como ante-

cedentes personales destacan hipertensión arterial tratada con un IECA e insuficiencia cardíaca NIHA II. La paciente ingresa en el área prequirúrgica hemodinámica y respiratoriamente estable sin sospecha de reagudización de sus patologías crónicas ni ningún proceso agudo asociado. Sus constantes son las siguientes SpO<sub>2</sub> 95% aire ambiente, TA 140/80mmHg y FC 90lpm sinusal. Se realiza anestesia intradural con 8 mg de bupivacaína hiperbara y 10 µg de fentanilo. No se administra ningún hipnótico asociado y se colocan unas cánulas nasales a 3 litros/minuto.

A su vez se monitoriza a la paciente con electrocardiograma continuo, presión arterial no invasiva y saturación de oxígeno periférica mediante pulsioxímetro con sensor dedal.

Inicialmente la intervención transcurre sin alteraciones a destacar en el estado hemodinámico y respiratorio de la paciente. Se aplican un total de 135 minutos de isquemia. Tras 10 minutos de la suelta de esta y aproximadamente 30 minutos después de la cementación, la paciente realiza una bradicardia extrema de hasta 20 latidos por minuto que no responde a 1 mg de atropina. Finalmente desemboca en asistolia. Se realizan maniobras de RCP avanzada y tras 1mg de adrenalina y 4 minutos de PCR recupera pulso. Sin embargo, llama la atención SpO<sub>2</sub> de 89% con mascarilla Venturi FiO<sub>2</sub> 0.5 cuando previamente la SpO<sub>2</sub> era 98% con cánulas nasales. 15 minutos después finaliza la intervención. Tras ello la paciente precisa un total de 15mg de efedrina para lograr TAM de 75mmHg sin precisar ningún otro vasoactivo ni inotrópico asociado. Se mantiene la oxigenoterapia con mascarilla Venturi con FiO<sub>2</sub> 0,5 para SpO<sub>2</sub> 90%.

Como posibles diagnósticos diferenciales una vez descartadas las 4H y 4T del algoritmo general de parada cardíaca nos planteamos: alteración hemodinámica por suelta de metabolitos tóxicos debidos a una isquemia prolongada y embolia pulmonar por suelta de metacrilato al torrente circulatorio ya que suele darse tras pocos minutos de la cementación.

Se traslada a la paciente al angiotac, el cual se informa como signos de edema agudo de pulmón e insuficiencia cardíaca derecha. En la ecocardiografía posterior se muestran signos indirectos de hipertensión pulmonar y TAPSE en torno a 11 mm.

Como diagnósticos diferenciales nos planteamos: inestabilidad hemodinámica tras suelta de isquemia, pero lo descartamos ya que no hay mejoría respiratoria tras varios minutos del lavado de los metabolitos y tromboembolismo pulmonar, pero lo descartamos por no haber datos radiológicos en el angiotac.

La parada cardíaca de origen isquémico queda descartada porque los electrocardiogramas posteriores no muestran alteraciones y la seriación de marcadores de origen cardíaco resulta negativa. A su vez se descarta la hipovolemia ya que no había datos de sangrado en el campo quirúrgico. Análíticamente no se visualizan alteraciones destacables que puedan justificar el evento. A su vez descartamos otras causas más improbables dentro del algoritmo de PCR como son el resto de las 4H y 4T.

Ante la ausencia de mejoría respiratoria al transcurso de varios minutos y los hallazgos anteriormente mencionados, llegamos al diagnóstico de exclusión de síndrome de implantación del cemento óseo. En los casos que el paciente fallece el diagnóstico definitivo se realiza en la autopsia clínica tras el hallazgo de partículas de metacrilato en la circulación pulmonar. En nuestro caso, como hemos mencionado, la sospecha clínica es muy alta y hemos conseguido descartar el resto de las entidades probables de parada cardíaca.

Finalmente, tras 24 horas de estancia en cuidados intensivos la paciente presenta una evolución respiratoria favorable pudiendo colocar gafas nasales a 4litros por minuto a las 12 horas y finalmente a suspender oxigenoterapia tras 48 horas de ingreso.

### Discusión

En pacientes seleccionados, el tratamiento con prótesis no cementada o un enfoque conservador de la fractura puede reducir la mortalidad y, por lo tanto, se deben considerar sus riesgos y beneficios potenciales en comparación con la artroplastia cementada.

Por otro lado, es fundamental que el anestesiólogo esté correctamente entrenado para optimizar a los pacientes de alto riesgo, diagnosticar el SICO y proporcionar el tratamiento adecuado.

### Declaraciones de autoría

S. Gainza obtuvo los datos del caso y redactó el primer borrador del manuscrito. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. S. Gainza es la responsable del artículo.

### Financiación

Sin financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Guevara-Valerio H, Mari-Zapata D, Ivette Arévalo-Villa D, Vargas-Aguilar M, Etulain-González J. Consideraciones anestésicas en el síndrome de implantación por cemento óseo y el paciente geriátrico. Órgano Oficial de la Federación Mexicana de Colegios de Anestesiología AC. 2021;33.
2. Donalson A, Thomson H, Harper N, Kenny N. Bone cement implantation syndrome. *British Journal of Anesthesiology*- 2009; 102 (1): 12-22.
3. Singh V, Bhakta P, Zietak E, Atussain A. Bone cement implantation syndrome: a delayed postoperative presentation. *Journal of clinical anesthesia*. 2016; 31:274-277.
4. Morozor M, Klein B. Síndrome de implantación del cemento. *Revista argentina de Anestesiología*. 2016; 2-5.
5. Miyamoto S, Nakamura J, Lida S, Shigemura T, Kishida U. The influence of bone cement and American Society of Anesthesiologist (ASA) classes once cardiovascular status during bipolar hemiarthroplasty for

- displaced femoral- neck fracture: A multicenter, prospective, case-control study. *Orthopaedics and traumatology*. 2018; 104 (5): 687-694.
6. Karlsson J, Wedling W, Chen D, Zelinsky J, Jeevanandam H, Carlsson C. Methyl Methacrylate monomer produces direct relaxation of vascular smooth muscle in vitro. *Acta Anaesthesiologica scandinavica*. 1995 39: 685-689.
  7. Donaldson J, Thomson H.E, Harper N.J, Kenny N.W. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth.*, 102 (2009), pp. 12-22
  8. Hines C. Understanding bone cement implantation syndrome. *AANA Journal*. 2018; 86(6): 433-441
  9. Barbosa V, Carneiro S, Barros J, Rebelo T. Bone cement implantation syndrome: An unavoidable catastrophe? *Edorium Journals*. 2016; 5: 40-43.

# NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2025;122(1):23-25

## Polineuropatía aguda axonal motora de rápida progresión, secundaria a cuadro agudo diarreico

Merino-Chaves Jesús<sup>a</sup>, Orokieta-Rincón Oihane<sup>a</sup>, Franco-Vicario Ricardo<sup>b</sup>.

*(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Servicio de Urgencias. Bilbao, España.*

*(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Servicio de Medicina Interna. Bilbao, España.*

Recibido el: 31 de julio de 2024; aceptado el 11 de febrero de 2025.

### PALABRAS CLAVE

Polineuropatía aguda axonal.  
Enfermedades autoinmunes.

### Resumen

La polineuropatía aguda axonal motora es una polirradiculoneuropatía tipo Guillain Barré, de carácter autoinmune, con gran variedad de formas de presentación. Presentamos el caso de un hombre joven, con un cuadro diarreico de menos de 24 horas, que evolucionó de forma precoz a una situación de tetraplejía.  
© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### GILTZA-HITZAK

Polineuropatia axonal akutua.  
Gaixotasun autoimmu-neak.

### Polineuropatia akutua axonal motorra, koadro akutua diarreikora azkar igarotzen dena

#### Laburpena

Polineuropatia akutua axonal motorena Guillain Barre motako polirradikulopatia da, izaera autoinmune eta aurkezpen modu ugari dituen. 24 ordu baino gutxiagoko behar-rakoarekin modu goiztiarrean tetraplejia egoera batera eboluzionatu zuen gizon gazte baten kasua aurkeztuko dugu.  
© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**KEYWORDS**

Polineuropatía aguda axonal.  
Enfermedades autoinmunes.

**Rapid acute motor axonal polyneuropathy progressing to acute diarrhea****Abstract**

Acute motor axonal neuropathy is an autoimmune Guillain-Barré type of polyradiculoneuropathy, with a wide variety of presentation forms. We present the case of a young man with a diarrheal episode of less than 24 hours that quickly evolved into a tetraplegia situation.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**Introducción**

La polineuropatía aguda axonal motora (AMAN) es una de las formas axonales de polineuropatía tipo Guillain Barré, que representan aproximadamente el 3-5% de los casos en los países occidentales, siendo mucho más frecuentes en Asia y América Latina. Se manifiesta tras un proceso infeccioso viral en un 60 - 70% de los casos<sup>(1,3,7)</sup>, siendo también típica una enteritis previa por *C. jejuni*<sup>5,6</sup>, habiéndose descrito casos por diarreas causadas por virus (Norovirus, por ejemplo<sup>(2)</sup>). Las vacunaciones también están relacionadas<sup>(4,7,8)</sup>.

La clínica se caracteriza por una afectación rápida con debilidad muscular, parálisis motora, simétrica, y la ausencia de reflejos<sup>3</sup>. La sensibilidad no está siempre afectada. La AMAN suele ser más grave que la forma desmielinizante (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, PDIA), siendo más habitual que los pacientes terminen precisando ventilación mecánica por la afectación respiratoria. Hay pacientes que pueden no cumplir criterios electrofisiológicos claros de inclusión en ninguna de las variantes<sup>(10)</sup>.

El mecanismo patológico no es claramente conocido, pero se sugiere que la AMAN está asociada a la presencia de anticuerpos antigangliósidos (GM1/GD1a)<sup>(9)</sup> y puede estar causada por degeneración axonal primaria, mediada por anticuerpos o por la inhibición de los canales de sodio regulados por voltaje mediada por anticuerpos<sup>(1)</sup>.

Es vital realizar una anamnesis detallada, haciendo énfasis en posibles infecciones virales, bacterianas, así como vacunaciones<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pudiendo apoyarse en estudios neurofisiológicos que permiten diferenciar la variante y en pruebas de laboratorio como el estudio del líquido cefalorraquídeo, en el que es característica la disociación albúminocitológica<sup>(4)</sup>. La presencia de anticuerpos antigangliósido también puede apoyar el diagnóstico.

El tratamiento consiste en medidas de soporte por un lado y, por otro, inmunoglobulinas o plasmaféresis<sup>(4)</sup>.

**Caso clínico**

Se presenta el caso de un hombre de 31 años sin antecedentes relevantes, salvo rinitis crónica y apendicectomía, que comenzó por la mañana con diarrea aguda sin productos patológicos, así como malestar general sin asociar fiebre. No había presentado cuadro infeccioso previo ni se le habían administrado vacunas recientemente. Acude a urgencias a las pocas horas de evolución con la clínica indicada, además de sensación de debilidad generaliza-

da, tendencia a hipotensión (95/61 mmHg), afebril y sin presentar disnea ni otra sintomatología organotópica a su llegada.

Se realiza una primera analítica con leucocitosis de 12.000 a expensas de neutrofilia y mínima elevación de reactantes de fase aguda (RFA: PCR 15). La exploración física resultó anodina, con leve molestia difusa a la palpación profunda del abdomen y sin focalidad neurológica. Tras 3 horas en urgencias y administración de 1.000 ml de suero fisiológico, se revalora al paciente el cual en ese momento refiere debilidad intensa al intentar incorporarse.

Su TA era de 90/60, por lo que se trasladó a observación para mantener sueroterapia y revalorarlo posteriormente.

Tras otros 1.000 ml de suero fisiológico, persiste la hipotensión (80/40 mmHg), y subjetivamente se encuentra peor, por lo que se repite analítica que no revela grandes diferencias con la previa. Comienza entonces con disminución de fuerza en EEII, motivo por el que se avisa a los servicios de Reanimación y Neurología para su valoración. Se sospecha como primera posibilidad, en un primer momento, shock distributivo con debilidad generalizada, sin poder descartar PDIA, por lo que se completa estudio con un análisis del LCR que resultó ser normal.

Ingresó en Reanimación para vigilancia neurológica y hemodinámica. A las pocas horas del ingreso, avisan por rápido empeoramiento: somnolencia, dificultad para la apertura ocular, diplopia y tetraplejía, sin alteración sensitiva, razón por la cual se decide intubación orotraqueal (IOT) y tratamiento con inmunoglobulinas. Los primeros días precisó vasoactivos por la hipotensión arterial mantenida, siendo precisa la transfusión de 1 concentrado de hemáties al estar las cifras de hemoglobina por debajo de 8 g/dl. Tras dos semanas fue extubado al observar mejoría progresiva, persistiendo al despertar muy leve pérdida de fuerza en EEII. Ya en planta de Neurología la evolución fue muy favorable siendo dado de alta con derivación al Servicio de Rehabilitación.

El análisis del LCR así como los anticuerpos antigangliósido fueron negativos. El coprocultivo fue positivo para norovirus genotipo II (negativo para el resto de gérmenes, incluido *C. Jejuni*). En el electromiograma, realizado a las pocas horas de evolución, se objetivaron anomalías en el funcionamiento de las fibras nerviosas simpáticas de las extremidades superiores e inferiores, así como una clara alteración de la conducción proximal de las fibras motoras, también de las extremidades superiores e inferiores.

### Conclusiones

Este tipo de polineuropatía aguda de tipo axonal, tiene una amplia variedad de grados y formas de presentación. Concretamente, en este caso, presentó una progresión especialmente rápida desde los primeros síntomas hasta la eclosión de la sintomatología que hizo precisa la IOT, el tratamiento con inmunoglobulinas y su manejo en Reanimación (menos de 24 horas).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y los síntomas pueden pasar desapercibidos al inicio o confundirse con otras entidades. Por lo tanto, es importante tener este tipo de patologías presentes en el diagnóstico diferencial en las situaciones que lo requieran de cara a instaurar tratamiento y las medidas precisas lo antes posible.

### Bibliografía

1. Kuwabara, Satoshi, and Nobuhiro Yuki. "Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies." *The Lancet Neurology* 12.12 (2013): 1180-1188.
2. Eltayeb, Khalid Gailani, and Paul Crowley. "Guillain-Barré syndrome associated with norovirus infection." *Case Reports* 2012 (2012): bcr0220125865.
3. Borgua, Andrés Domínguez, et al. "Variante AMAN del síndrome de Guillain-Barré en un paciente de 40 años de edad." *Medicina Interna de México* 30.4 (2014): 489-495.
4. Shang, Pei, et al. "Axonal variants of Guillain-Barré syndrome: an update." *Journal of neurology* 268.7 (2021): 2402-2419.
5. Nyati, Kishan Kumar, and Roopanshi Nyati. "Role of Campylobacter jejuni infection in the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome: An update." *BioMed research international* 2013.1 (2013): 852195.
6. Finsterer, Josef. "Triggers of Guillain-Barré syndrome: campylobacter jejuni predominates." *International journal of molecular sciences* 23.22 (2022): 14222.
7. Arias, LH Martín, et al. "Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: a meta-analysis." *Vaccine* 33.31 (2015): 3773-3778.
8. Vellozzi, Claudia, Shahed Iqbal, and Karen Broder. "Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence." *Clinical infectious diseases* 58.8 (2014): 1149-1155.
9. Ho, T. W., et al. "Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 45.2 (1999): 168-173.
10. Hosokawa, Takafumi, et al. "Serial electrophysiological findings in Guillain-Barré syndrome not fulfilling AIDP or AMAN criteria." *Journal of neurology* 263. (2016): 1709-1718.

# REVISIÓN

Gac Méd Bilbao. 2025;121(1):26-35



## Reconstrucción con colgajos microquirúrgicos en cabeza y cuello: selección del colgajo adecuado

Bernal-García Francisco Javier<sup>a,b</sup>, Henares-Chavarino Ángel Andrés<sup>c</sup>,  
Collia Francisco<sup>a</sup>, Jul-Vázquez Carlos<sup>a</sup>, Zabala-López de Maturana Aitor<sup>d</sup>, Martín-Arregui Javier<sup>d</sup>

(a) Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

(b) Unidad de Mano y Muñeca. Mutualia, Bilbao.

(c) Departamento de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Clínica Universidad de Navarra.

(d) Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

Recibido el: 26 de abril de 2024; aceptado el 1 de septiembre de 2025.

### PALABRAS CLAVE

Microcirugía.  
Reconstrucción.  
Cabeza y cuello.  
Colgajos.  
Otorrinolaringología.  
Cirugía Plástica.

#### Resumen:

##### Objetivo:

Los autores presentan sus criterios de elección del tipo de colgajo para reconstrucción tras la resección de tumores en cabeza y cuello.

##### Método:

En el Hospital Universitario de Basurto, hemos realizado un total de 19 colgajos libres para cabeza y cuello entre junio de 2011 y mayo de 2017. El colgajo lateral del muslo (ALT) ha sido el más frecuentemente empleado (en 8 ocasiones) seguido del colgajo ilíaco (6 ocasiones). En dos ocasiones se usó el colgajo de peroné, en otros dos casos el colgajo radial y en un caso un colgajo de dorsal ancho.

##### Resultados:

Se han producido 3 complicaciones mayores (una trombosis y dos hematomas), en dos casos de reconstrucción con ALT y en un colgajo ilíaco. Los 2 pacientes reconstruidos con colgajo de peroné fallecieron por complicaciones postoperatorias ajenas a los colgajos, siendo estos viables en el momento del *exitus letalis*.

##### Discusión:

El colgajo de *latissimus dorsi* será de elección ante grandes defectos. Ante la necesidad de un pedículo largo para realizar las anastomosis, optaremos por el colgajo anterolateral del muslo o por el radial. El colgajo inguinal será idóneo para defectos pequeños o necesidad de cobertura delgada. Para los defectos óseos se optará por un colgajo de peroné.

**Conclusión:**

Las técnicas microquirúrgicas permiten reconstruir defectos resultantes de la ablación tras cirugía oncológica en cabeza y cuello. En esta línea es fundamental la planificación preoperatoria y la coordinación entre los equipos de cara a reducir la tasa de complicaciones y mejorar los resultados funcionales y estéticos.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**Buruan eta lepoan zintzilikario mikrokirurgikoak erabiliz berreraikitzea: zintzilikario egokia hautatzea****Laburpena:****Helburua:**

Egileek buruan eta lepoan tumoreak erresekzionatu ondoren berreraikitzeke eseki mota aukeratzeko irizpideak aurkeztu dituzte.

**Metodoa:**

Basurtuko Unibertsitate Ospitalean, guztira, 19 zintzilikario libre egin ditugu burua-arentzat eta lepoarentzat 2011ko ekainetik 2017ko maiatzera bitartean. Izterraren alboko zintzilikarioa (ALT) izan da sarrien erabili dena (8 aldiz), eta ondoren, zintzilikario iliakoa (6 aldiz). Bi aldiz erabili zen peronezko zintzilikarioa, beste bitan zintzilikario erradiala eta, kasu batean, dorsaI zabaleko zintzilikario bat.

**Emaitzak:**

3 konplikazio handi gertatu dira (tronbosi bat eta bi hematoma), ALT bidezko bi berreraikitze-kasutan eta zintzilikario iliako batean. Perone-zintzilikarioarekin berreraikitako 2 pazienteak ebakuntza osteko konplikazioengatik hil ziren, zintzilikarioekin zerikusirik ez zutenak, eta horiek bideragarriak izan ziren *exitus letalis* delakoaren unean.

**Eztabaida:**

Latissimus dorsi zintzilikaria aukeratzekoa izango da akats handiak daudenean. Anastomosiak egiteko pedikulu luze bat behar denez, izterraren anterolaterala edo erradiala aukeratzeko ditugu. Iztai-zintzilikaria egokia izango da akats txikiatarako edo estaldura mehea behar izateko. Hezur-akatsetarako, perone-zintzilikario bat aukeratzeko da.

**Ondorioa:**

Teknika mikrokirurgikoek aukera ematen dute buruan eta lepoan kirurgia onkologikoaren ondoren ablazioaren ondoriozko akatsak berreraikitzeke. Ildo horretan, funtsezkoa da operazio aurreko plangintza eta taldeen arteko koordinazioa, konplikazio-tasa murrizteke eta emaitza funtzionalak eta estetikoak hobetzeko.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**Microsurgical flap reconstruction in the head and neck: selecting the appropriate flap.****Abstract:****Objective:**

The authors present their criteria for choosing the type of flap for reconstruction after resection of head and neck tumors.

**Method:**

At the University Hospital of Basurto, we have performed 19 free flaps for head and neck between June 2011 and May 2017. The lateral thigh flap (ALT) was the most frequently employed (on 8 occasions) followed by the iliac flap (6 occasions). On two occasions, the fibula flap was used, in two other cases the radial flap and in one case a *latissimus dorsi* flap.

**GILTZA-HITZAK**

Mikrokirurgia.  
Berreraikitzea.  
Burua eta lepoa.  
Zintzilikarioak.  
Otorrinolaringologia.  
Kirurgia plastikoa.

**KEYWORDS**

Microsurgery.  
Reconstruction.  
Head and neck.  
Flaps.  
Otorhinolaryngology.  
Plastic Surgery.

**Results:**

3 major complications (one thrombosis and two hematomas) occurred in two cases of reconstruction with ALT and in one iliac flap. The 2 patients reconstructed with fibula flap died due to postoperative complications unrelated to the flaps, which were viable at the time of *exitus letalis*.

**Discussion:**

The *latissimus dorsi* flap will be the flap of choice for large defects. If a long pedicle is required for anastomosis, the anterolateral thigh flap or the radial flap should be chosen. The inguinal flap will be ideal for small defects or the need for thin coverage. For osseous defects, a fibula flap will be chosen.

**Conclusion:**

Microsurgical techniques allow reconstruction of defects resulting from ablation after head and neck oncologic surgery. In this line, preoperative planning and coordination between teams is essential in order to reduce the rate of complications and improve functional and esthetic results.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**Introducción**

En 1982, Mathes y Foad Nahai describen el concepto de la escalera reconstructiva<sup>1</sup>, donde se recomienda realizar los procesos reconstructivos de forma gradual y progresiva, del más sencillo al más complicado. Sin embargo, la evolución de la cirugía reparadora y, sobre todo, de la microcirugía, ha desterrado esta teoría. Tal es así que, en la actualidad, la indicación debe ser la de elegir la mejor opción para el paciente, aunque esto requiera realizar el procedimiento más complejo como primera elección<sup>2,4</sup>, gracias al mayor conocimiento anatómico, los avances tecnológicos y la mayor experiencia de los equipos microquirúrgicos. Así pues, los trasplantes microquirúrgicos constituyen una opción terapéutica habitual en las unidades dedicadas a la oncología de cabeza y cuello, saltando la escalera reconstructiva directamente al procedimiento más complejo por su mayor calidad para el paciente.

Estos virus, experimentan una elevada tasa de mutación. La alianza entre cirugía reparadora y cirugía oncológica hoy en día es obligada. La posibilidad de aplicar técnicas reconstructivas permite al equipo oncológico hacer resecciones más agresivas, desentendiéndose del problema de la cobertura y/o reconstrucción del defecto. De este modo, se añade una mayor eficacia a las resecciones oncológicas, con una mayor tasa de bordes libres de enfermedad y menor tasa de recidivas.

Tras la resección tumoral, la reconstrucción buscará minimizar el impacto del defecto creado. Para ello existe un amplio abanico de posibilidades reconstructivas. La experiencia y los medios de cada equipo inclinarán la preferencia hacia un tipo de colgajos u otros, buscando siempre los más seguros, adecuados y de menor morbilidad para el paciente.

En este trabajo los autores exponen los colgajos empleados para cabeza y cuello, y los criterios de selección en cada caso.

En nuestra práctica, los colgajos empleados más frecuentemente son el colgajo fasciocutáneo anterolateral de muslo, el colgajo fasciocutáneo ilíaco, el colgajo mio-cutáneo de dorsal ancho, el osteomiocutáneo de peroné y el colgajo radial. Con ellos, podemos solucionar la mayoría de los problemas de cobertura y reconstrucción a los que nos enfrentamos en nuestra unidad.

**Colgajo anterolateral de muslo (ALT)**

Descrito por Song en 1984<sup>5</sup>, este colgajo basado en las perforantes de la rama descendente de la arteria circunfleja femoral lateral, ha pasado a ser uno de los más habitualmente empleados por los equipos de microcirugía (**figura 1**).

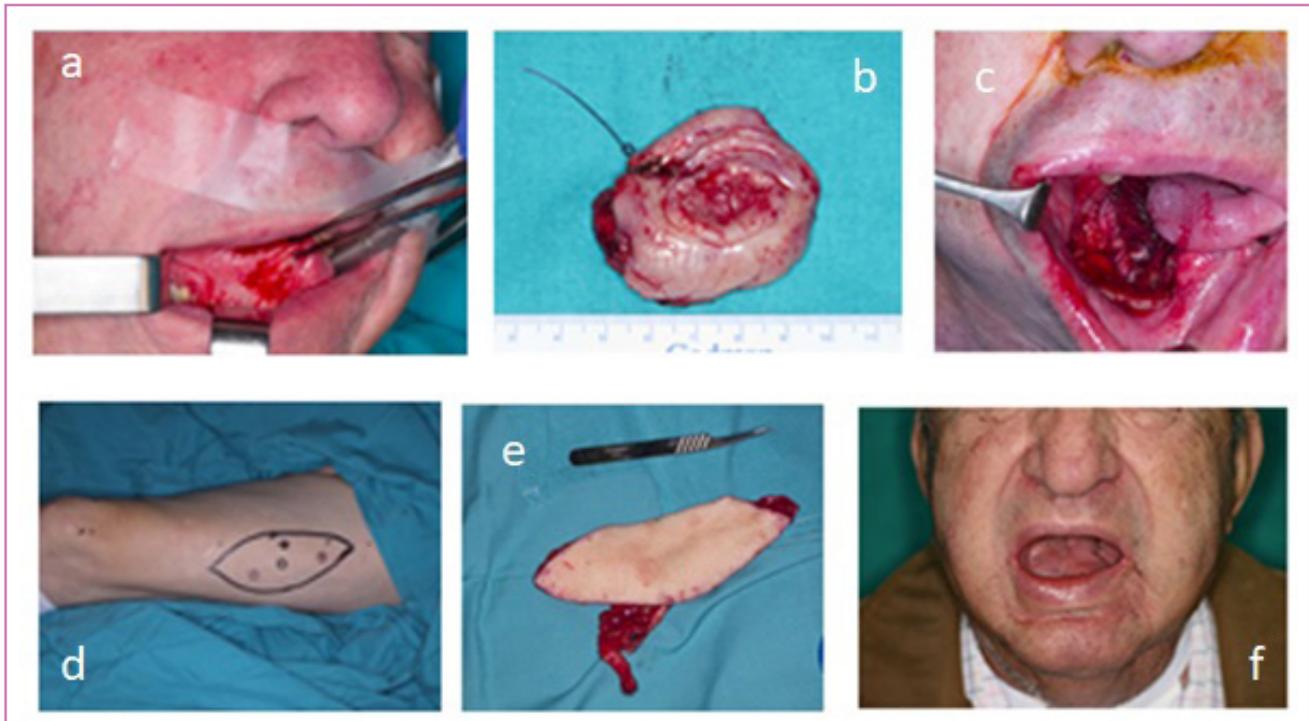
El principal inconveniente viene dado por la técnica de disección, ya que requiere de un entrenamiento microquirúrgico en el manejo de los vasos perforantes. En aquellos casos en los que las arterias perforantes cutáneas siguen un recorrido septocutáneo, la disección es rápida y sencilla. Pero, por desgracia, entre en un 63% y 83% de las ocasiones estas perforantes siguen un recorrido intramuscular, lo que complica la disección de forma notable y precisa de cierta experiencia en el manejo de técnicas microquirúrgicas<sup>7</sup>. Por otro lado, está descrita la ausencia de perforantes hasta en un 5.4 % de casos<sup>8</sup>.

Con respecto a la zona donante, es posible su cierre directo si el colgajo necesario tiene una anchura inferior a 6-8 cm, con lo que la morbilidad se reduce a una cicatriz en la cara lateral del muslo. Si el colgajo obtenido es mayor, es necesario colocar un injerto en zona donante, resultando un defecto estético mayor, hecho este que limita su uso, principalmente en mujeres jóvenes.

Un último factor que hay que considerar es que el grosor del colgajo viene determinado por el grosor del pániculo adiposo del paciente.

En aquellos casos donde se precise un colgajo fasciocutáneo fino o en pacientes obesos, empleamos

la técnica de Kimura, que nos permite adelgazarlo mediante resección de las capas más profundas de la grasa<sup>9</sup>.



**Figura 1.**

- a. Carcinoma epidermoide en suelo de boca.
- b. Lesión extirpada con margen de seguridad.
- c. Defecto resultante tras extirpación oncológica.
- d. Zona donante en cara lateral del muslo.

- e. Colgajo ALT tras la disección y antes de la transferencia microquirúrgica a la zona receptora en boca.
- f. Aspecto postoperatorio al año de la intervención.

### Colgajo iliaco

El colgajo iliaco, descrito por Acland en 1979<sup>10</sup>, aparece como una modificación del colgajo inguinal clásico descrito por McGregor en 1972<sup>11</sup>.

Si bien ambos se basan en la arteria circunfleja ilíaca superficial, Acland desplaza la zona donante de la isla cutánea a una región más lateral y cefálica en la ingle. Más recientemente, Koshima lo re-describe como colgajo de perforantes de la arteria circunfleja ilíaca superficial (SCIP)<sup>12</sup>.

Este colgajo constituye nuestra primera elección en pacientes que no han sido sometidos a tratamientos quirúrgicos previos ni han recibido radioterapia (figura 2).

Sus desventajas vienen dadas por su gran variabilidad anatómica, tanto en relación con su nutrición arterial como de su retorno venoso. La técnica de disección descrita por Kay<sup>13</sup> solventa alguno de estos inconvenientes pero, en ocasiones, el diámetro de los vasos a anastomosar puede suponer un auténtico reto<sup>14</sup>.

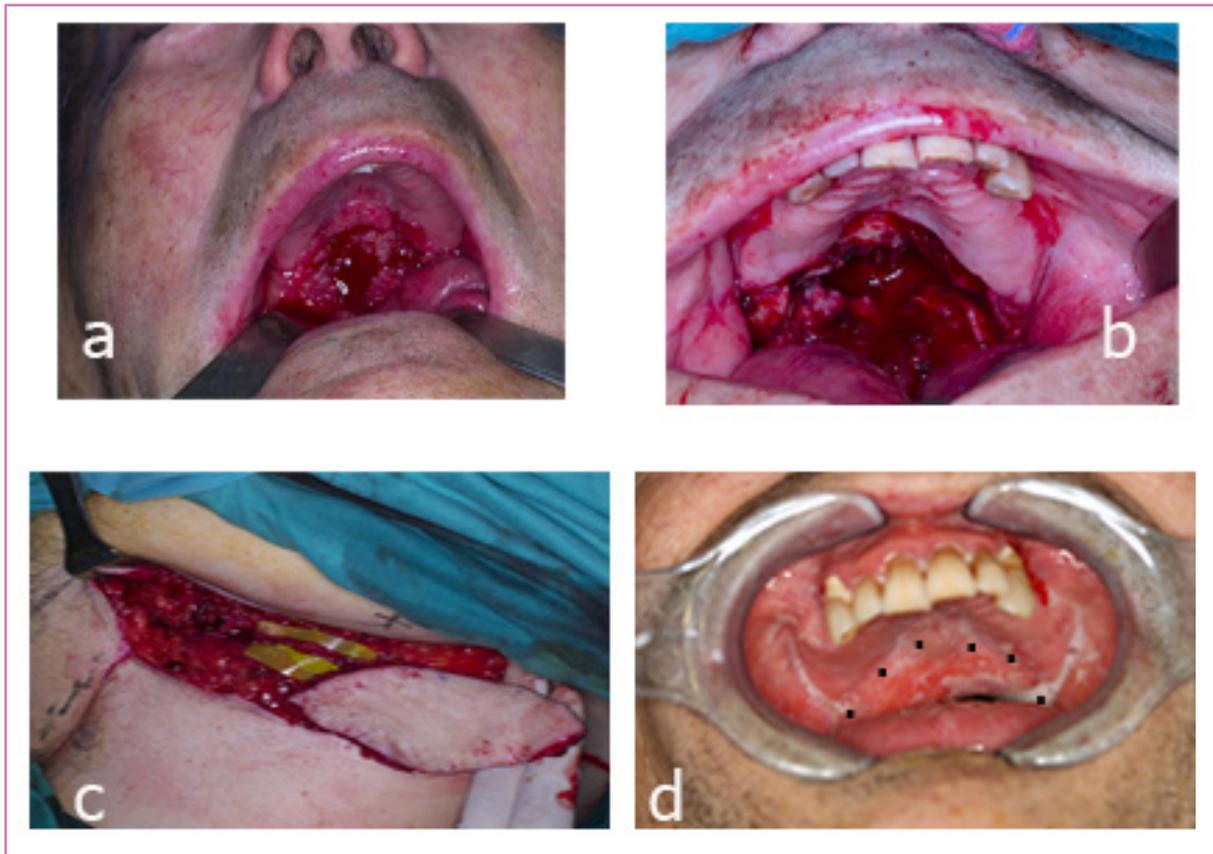
No obstante, la reducida morbilidad de la zona donante y las características de la piel que aporta este col-

gajo, hacen de él el colgajo de elección para pequeños defectos en cavidad oral<sup>15</sup>.

### Colgajo de *latissimus dorsi* (LAD)

El colgajo muscular o músculo-cutáneo nutrido por la arteria toracodorsal (figura 3) constituye nuestra primera elección en grandes defectos donde sea necesario aportar una gran cantidad de tejido, tanto en grosor como en extensión<sup>16</sup>. Pueden transferirse áreas de tejido de hasta 25x15cm<sup>17</sup>. Otras ventajas de este colgajo son su escasa variabilidad anatómica, haciéndolo extremadamente reproducible, y el tamaño de su pedículo, tanto por su longitud (8.5-12 cm) como por su diámetro.

Al igual que con el ALT, es posible disecar colgajos compuestos o quiméricos, en este caso basados en el eje subescapular con piel, músculo y hueso en distintas combinaciones (piel del colgajo escapular-paraescapular; hueso de la escápula, músculo dorsal ancho y/o serrato) y basados en distintos pedículos con un eje común<sup>8</sup>. La necesidad del cambio postural del paciente durante la intervención es uno de los principales inconvenientes que presenta.



**Figura 2.**

- a. Carcinoma epidermoide en paladar blando y duro.  
 b. Defecto resultante tras la extirpación de la lesión.  
 c. Colgajo ilíaco tras su disección, aún conectado a

- los vasos nutrientes y antes de la transferencia microquirúrgica a la zona receptora en paladar.  
 d. Aspecto posoperatorio al año. Nótese la metaplasia en el colgajo (área marcada con puntos negros).

Dentro de las complicaciones hay que enumerar la incidencia no despreciable de seroma<sup>19,20</sup> y la pérdida de la función derivada del músculo<sup>21</sup>.

### Colgajo de peroné

El peroné puede ser trasplantado basándolo en la arteria peronea, con o sin isla cutánea, tal y como describió Taylor en 1975<sup>22</sup>, constituyendo uno de los primeros colgajos descritos como microquirúrgicos.

Posibilita reconstruir defectos óseos de hasta 25 cm en un único tiempo (**figura 4**). La doble vascularización del peroné, endostal y periostal, permite realizar osteotomías en el colgajo y moldearlo al defecto, por lo que es uno de los colgajos de elección para reconstrucciones subtotales de mandíbula<sup>23</sup>. Si, además de hueso, es necesaria cobertura externa o intraoral, resulta posible obtener una isla cutánea basándonos en arterias perforantes cutáneas y disecar un colgajo osteocutáneo<sup>24,25</sup>

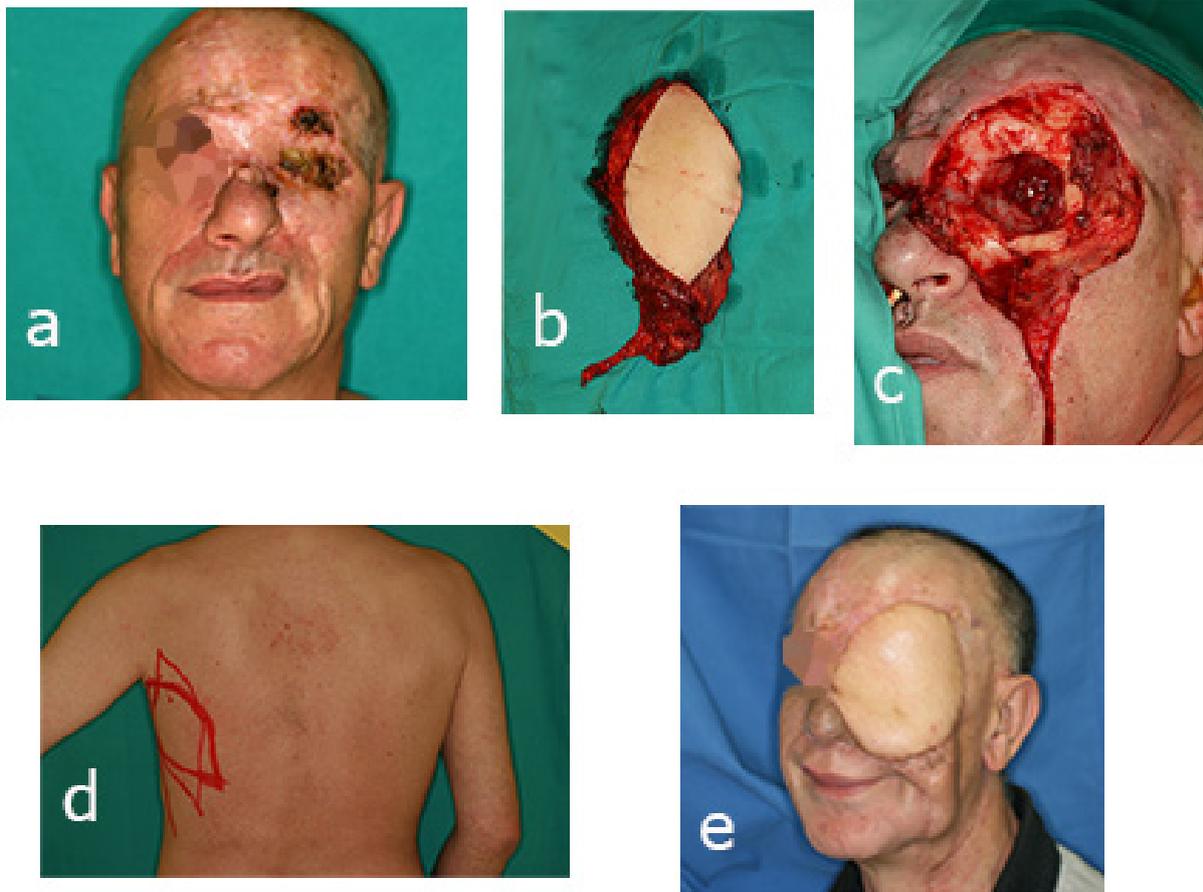
Al igual que otros colgajos, presenta un pedículo largo y de buen calibre y es posible trabajar en dos campos de forma simultánea. Sin embargo, al contrario que en

los colgajos previamente descritos, los vasos peroneos pueden verse afectados por arterioesclerosis. Por esto, algunos autores recomiendan la realización de un estudio vascular previo<sup>26,27</sup>.

La morbilidad asociada a la zona donante viene dada por el riesgo de hipoestesia del maléolo lateral por lesiones nerviosas durante la disección, leve dolor articular, edema y osteoporosis; por otro lado, la pérdida del peroné no conlleva una pérdida de la estabilidad articular<sup>28,29</sup>.

### Colgajo radial

También conocido como colgajo chino, fue realizado por primera vez en 1979 por Yang<sup>30</sup>. Se basa en la arteria radial y su piel es delgada, plegable y carente de folículos pilosos, lo que lo convierte en una adecuada alternativa para reconstrucción de cavidad oral y defectos faríngeos<sup>31</sup>. Otras ventajas de este colgajo son su largo pedículo, su constante anatomía y su buena tolerancia a la radiación<sup>31,32</sup>. Requiere como estudio preoperatorio de factibilidad el test de Allen, siendo un examen



**Figura 3.**

- a. Carcinoma epidermoide recidivado tras 3 intervenciones y radioterapia.
- b. Colgajo músculo-cutáneo de dorsal ancho tras su disección y previo a su transferencia a la zona receptora.
- c. Defecto resultante tras la extirpación.
- d. Planificación preoperatoria de zona donante del colgajo músculo-cutáneo de dorsal ancho.
- e. Aspecto postoperatorio a los dos años de la cirugía.

clínico sencillo y realizable a pie de cama<sup>33</sup>. Su principal desventaja es que suele ser necesario requerir de injertos cutáneos para la cobertura de la zona donante, dejando una voluminosa cicatriz visible en el antebrazo. Además de la morbilidad estética, tiene una tasa no despreciable de dehiscencia de herida quirúrgica y la consecuente exposición de tendones flexores<sup>34</sup>.

#### **Colgajo corticoperióstico femoral medial**

El colgajo corticoperióstico se ha utilizado ampliamente para el manejo de pequeños defectos óseos<sup>35</sup>.

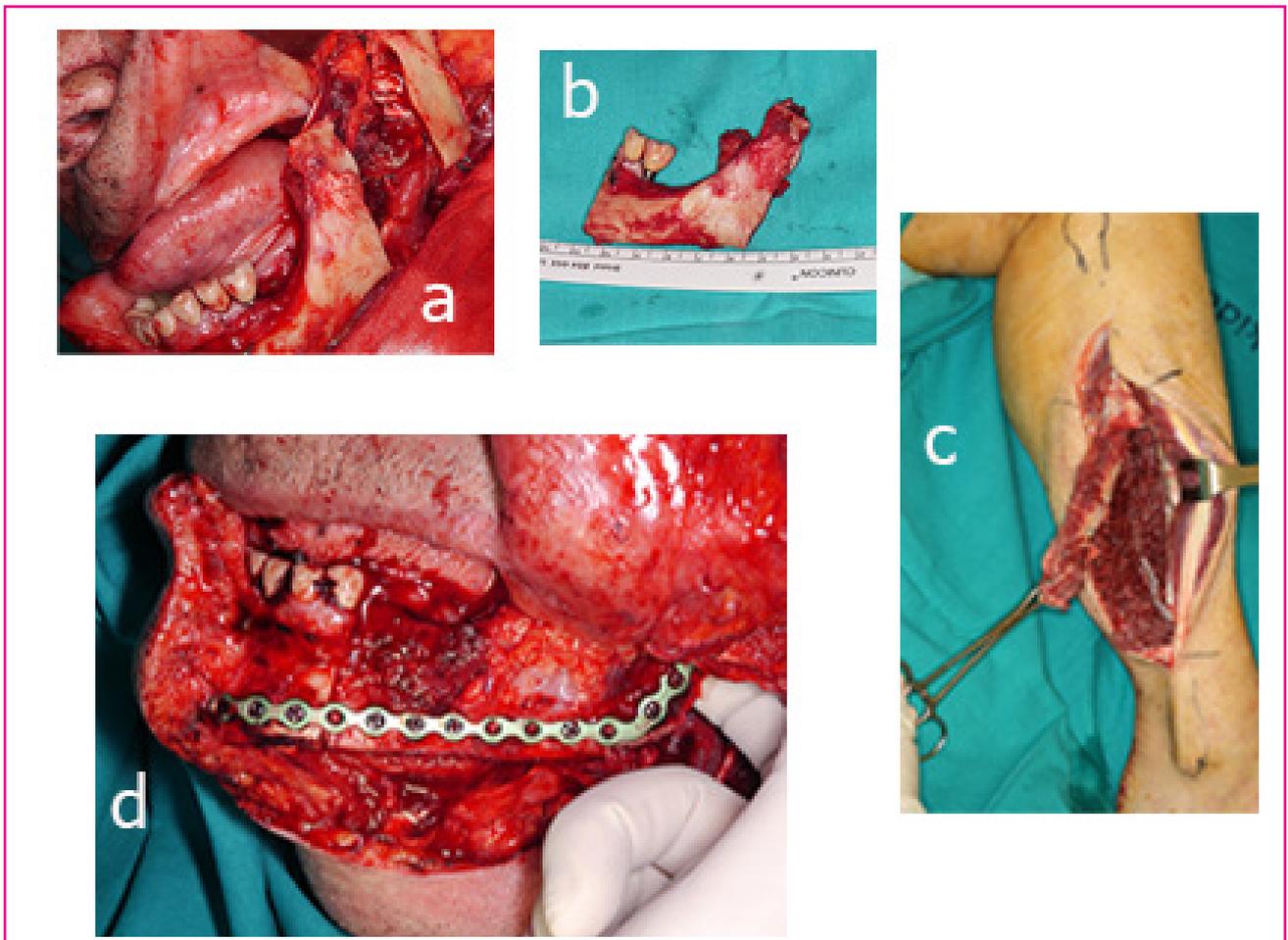
Basándose en la arteria genicular descendente, transfiere una isla corticoperiostica de gran capacidad osteogénica<sup>36</sup>. Su principal indicación sería la de pseudoartrosis de mandíbula por radioterapia. Si bien este colgajo lo hemos aplicado con éxito en clavícula, extremidad superior e inferior; hasta la fecha no hemos tenido un caso en cabeza y cuello. No obstante, su fácil acceso y disección, mínima morbilidad y la calidad del hueso aportado, ha-

cen de un colgajo de elección ante defectos menores de 3-4 cm.

#### **Vasos receptores**

El principal inconveniente de la microcirugía reconstructiva en cabeza y cuello viene dado por la alta frecuencia de pacientes fumadores, sometidos a radioterapia y/o con cirugías previas, factores todos ellos negativos para la microcirugía<sup>37</sup>.

Sin embargo, la riqueza anatómica de vasos en el cuello permite encontrar receptores adecuados, de buen calibre y de buena calidad, prácticamente en la mayoría de los casos. Así, la arteria facial y la arteria tiroidea superior son, generalmente, las arterias elegidas para revascularizar los colgajos en nuestra unidad<sup>38</sup>. El drenaje venoso se suele realizar en las venas adyacentes al pedículo arterial. Ante escasez de venas por radioterapia o cirugía previa, es posible restablecer el drenaje venoso con una anastomosis termino-lateral a las venas yugulares internas. La presencia de cuellos multio-



**Figura 4.**

- a. Defecto resultante tras la extirpación de un osteosarcoma de mandíbula.
- b. B. Pieza resecada, incluyendo el ángulo mandibular.
- c. Disección de colgajo de peroné vascularizado.
- d. Aspecto intraoperatorio de la osteosíntesis del colgajo de peroné para la reconstrucción del defecto de mandíbula.

perados o sometidos a radioterapia agresiva, nos puede llevar a buscar vasos en terrenos más protegidos de estas agresiones como la arteria mamaria interna o la vena cefálica.

#### Método y Resultados

En nuestro centro hospitalario (Basurto) hemos realizado un total de 19 colgajos libres para cabeza y cuello entre junio de 2011 y mayo de 2017, siendo el ALT el más frecuente (en 8 ocasiones), con anastomosis mayormente en la arteria tiroidea superior. Cabe destacar la presentación de 2 complicaciones mayores (trombosis y hematoma), en dos casos diferentes. El segundo en frecuencia es el colgajo ilíaco, el cual hemos practicado en 6 ocasiones, con solo un episodio de complicación por hematoma. En el caso de las cirugías que precisaron de reconstrucción con colgajo de peroné (2 casos), fallecieron ambos pacientes por complicaciones ajenas a los colgajos, siendo estos viables antes del *exitus letalis*. La reconstrucción con radial se ha realizado en 2 casos y con

LAD solo se ha realizado en 1 ocasión, sin presentar complicaciones.

#### Discusión

La cirugía oncológica en el área de cabeza y cuello requiere en muchas ocasiones de resecciones amplias, con secuelas estéticas y/o funcionales importantes para el paciente. En este punto, la cirugía reconstructiva, y más en concreto la microcirugía, nos aporta una herramienta con una doble ventaja. Por un lado, nos facilita la resección oncológica al no ser un problema el tamaño del defecto resultante y aumentando así, las posibilidades de extirpación con márgenes adecuados. Por otro lado, posibilita reconstrucciones de una elevada calidad estética y funcional, reduciendo la morbilidad de la resección oncológica y ofreciendo una mayor calidad de vida a nuestros pacientes.

En este punto, la planificación preoperatoria juega un papel fundamental, debiendo existir una perfecta

comunicación entre el equipo que realizará la resección oncológica y el equipo reconstructor. De este modo, adecuaremos el tratamiento a cada caso para así reducir las complicaciones y obtener mejores resultados, tanto estéticos como funcionales<sup>39</sup>.

Dentro de las distintas opciones reconstructivas optaremos por una o por otra en función del tipo de defecto, tipo de paciente, antecedentes de cirugía o radioterapia y hábito del equipo. El colgajo LAD será nuestra primera elección ante grandes defectos o necesidad de mucho volumen. El músculo nos permite adaptarlo a defectos tridimensionales y es una opción idónea para defectos profundos, donde lo emplearemos para obliterar espacios muertos. En aquellas situaciones donde nos encontremos con cirugías previas, haya habido radioterapia o exista un problema de vasos receptores, optaremos por el colgajo ALT o el radial. La longitud de sus pedículos nos permite alejarnos del área operada o radiada y realizar las anastomosis en vasos sanos. Si bien el colgajo LAD también presenta un pedículo largo, la posibilidad de trabajar a dos campos simultáneamente hace que el ALT o el radial sean nuestros colgajos de elección frente al LAD.

En aquellos casos que tengamos un defecto pequeño o mediano, donde sea necesaria una cobertura delgada, como la mayoría de los intraorales, el colgajo ilíaco es ideal por las características de la piel que aporta y por la mínima morbilidad. Pero, dadas las dificultades técnicas que podemos encontrarnos tanto en la disección como en la fase microquirúrgica, lo reservamos para pacientes no sometidos a cirugía o radioterapia previas. Su alternativa es el colgajo radial.

En cuanto a los casos que precisen de aporte óseo, usaremos el colgajo de peroné cuando nos enfrentemos a un defecto óseo de espesor total de mandíbula mayor de 3 cm. Los defectos menores, serán candidatos a reconstrucción con colgajo corticoperióstico de cóndilo femoral.

Finalmente, uno de los aspectos destacados de este campo es la importancia de la colaboración multidisciplinaria en el manejo integral de los pacientes. La coordinación entre cirujanos plásticos, cirujanos de cabeza y cuello, oncólogos, radioterapeutas, enfermería especializada y otros profesionales de la salud es crucial para garantizar un enfoque holístico y personalizado para cada caso. Esta colaboración permite abordar no solo la reconstrucción física, sino también las necesidades emocionales y psicológicas de los pacientes, lo que contribuye a una mejor experiencia global de atención médica.

### Conclusión

En conclusión, la microcirugía posibilita la reconstrucción de defectos tras la resección oncológica de lesiones en el área de la cabeza y cuello. En función de las características del defecto a reconstruir y la presencia de cirugía y/o radioterapia previa, optaremos por un

colgajo u otro en función de múltiples variables anatómicas y técnicas, según han ido detallando los autores por su experiencia y la literatura descrita. Destacan la importancia de una aproximación multidisciplinaria, de la especialización de los equipos quirúrgicos y la continua innovación para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes.

### Declaración de autoría:

Todos los autores del presente artículo declaran haber contribuido por igual a la redacción, corrección y aprobación final del mismo.

### Financiación:

Para la realización del presente artículo no se ha recibido financiación.

### Agradecimientos:

No podemos perder la ocasión de compartir con ustedes un recuerdo entrañable para nuestro compañero Javier Martín Arregui. Tuvimos la oportunidad de poder compartir y aprender con su labor en quirófano, consultas y sesiones clínicas, y de disfrutar de su buen hacer profesional y personal, mostrándonos en todo momento una actitud y calidad humanas dignas de ser recordadas y destacadas. Valga nuestra más sincera gratitud por todos los momentos en que sentimos su ayuda.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún tipo de relación económica ni de otra naturaleza que pueda haber influido en la realización del proyecto ni en la preparación del manuscrito para su publicación.

### Bibliografía:

1. Mathes SJ, Nahai F. Clinical Applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps [Internet]. Mosby; 1982. Available from: <https://books.google.es/books?id=gUFsAAAAMAAJ>
2. Hallock GG. CHAPTER 3 - Flap selection. In: Wei F-C, Mardini S, editors. Flaps and Reconstructive Surgery [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 17-29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721605197000034>
3. Hallock GG. CHAPTER 2 - Classification of flaps. In: Wei F-C, Mardini S, editors. Flaps and Reconstructive Surgery [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 7-15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721605197000022>
4. Lineaweaver WC. CHAPTER 1 - Problem analysis in reconstructive surgery: Up and beyond the reconstructive ladders. In: Wei F-C, Mardini S, editors. Flaps and Reconstructive Surgery [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 1-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721605197000010>

**Bibliografía:**

7. Celik N, Wei F-C, Lin C-H, Cheng M-H, Chen H-C, Jeng S-F, et al. Technique and strategy in anterolateral thigh perforator flap surgery, based on an analysis of 15 complete and partial failures in 439 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Jun;109(7):2211-8.
8. Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, Nakatsuka T, Harii K. Anatomic variations and technical problems of the anterolateral thigh flap: a report of 74 cases. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Oct;102(5):1517-23.
9. Kimura N, Satoh K. Consideration of a thin flap as an entity and clinical applications of the thin anterolateral thigh flap. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Apr;97(5):985-92.
10. Acland RD. The free iliac flap: a lateral modification of the free groin flap. *Plast Reconstr Surg*. 1979 Jul;64(1):30-6.
11. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. *Br J Plast Surg*. 1972 Jan;25(1):3-16.
12. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Urushibara K, Inagawa K, et al. Superficial circumflex iliac artery perforator flap for reconstruction of limb defects. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Jan;113(1):233-40.
13. Gupta A, Kay SPJ, Scheker LR. *The Growing Hand: Diagnosis and Management of the Upper Extremity in Children* [Internet]. Mosby; 2000. Available from: <https://books.google.es/books?id=rUB-QgAACAAJ>
14. Del Piñal F, García-Bernal FJ, Studer A, Ayala H, Cagigal L, Regalado J. Super-thinned iliac flap for major defects on the elbow and wrist flexion creases. *J Hand Surg Am*. 2008 Dec;33(10):1899-904.
15. Koshima I, Mardini S, Wei F-C. CHAPTER 27 - Groin flap and superficial circumflex iliac artery perforator flap. In: Wei F-C, Mardini S, editors. *Flaps and Reconstructive Surgery* [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 359-74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721605197000277>
16. Kim JT, Koo BS, Kim SK. The thin latissimus dorsi perforator-based free flap for resurfacing. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Feb;107(2):374-82.
17. Koshima I, Saisho H, Kawada S, Hamanaka T, Umeda N, Moriguchi T. Flow-through thin latissimus dorsi perforator flap for repair of soft-tissue defects in the legs. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Apr;103(5):1483-90.
18. Mun G-H, Lee S-J, Jeon B-J. Perforator topography of the thoracodorsal artery perforator flap. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Feb;121(2):497-504.
19. Gruber S, Whitworth AB, Kemmler G, Papp C. New risk factors for donor site seroma formation after latissimus dorsi flap breast reconstruction: 10-year period outcome analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Jan;64(1):69-74.
20. Jeon B-J, Lee T-S, Lim S-Y, Pyon J-K, Mun G-H, Oh KS, et al. Risk factors for donor-site seroma formation after immediate breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap: a statistical analysis of 120 consecutive cases. *Ann Plast Surg*. 2012 Aug;69(2):145-7.
21. Button J, Scott J, Taghizadeh R, Weiler-Mithoff E, Hart AM. Shoulder function following autologous latissimus dorsi breast reconstruction. A prospective three year observational study comparing quilting and non-quilting donor site techniques. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Sep;63(9):1505-12.
22. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1975 May;55(5):533-44.
23. Salgado CJ, Moran SL, Mardini S, Wei F-C. CHAPTER 32 - Fibula flap. In: Wei F-C, Mardini S, editors. *Flaps and Reconstructive Surgery* [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 441-57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721605197000320>
24. Jones NF, Swartz WM, Mears DC, Jupiter JB, Grossman A. The "double barrel" free vascularized fibular bone graft. *Plast Reconstr Surg*. 1988 Mar;81(3):378-85.
25. Wolff KD, Ervens J, Herzog K, Hoffmeister B. Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. *J cranio-maxillo-facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg*. 1996 Dec;24(6):330-8.
26. Mao C, Cai Z, Peng X, Liou D, Yu G. [The value of preoperative routine donor leg angiography in free fibula flaps]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese J Stomatol*. 2002 Jan;37(1):15-7.
27. Hidalgo DA. Fibula free flap mandible reconstruction. *Microsurgery*. 1994;15(4):238-44.
28. Colen SR, Shaw WW, McCarthy JG. Review of the morbidity of 300 free-flap donor sites. *Plast Reconstr Surg*. 1986 Jun;77(6):948-53.
29. Lee EH, Goh JC, Helm R, Pho RW. Donor site morbidity following resection of the fibula. *J Bone Joint Surg Br*. 1990 Jan;72(1):129-31.
30. WANG H, GUO B, HUI Q, JIANG D, LIU X, TAO K. The First Case of Free Radial Forearm Skin Flap: A 40-Year Follow-Up Study. *Chinese J Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2020;2(3):177-80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2096691121000327>
31. A CM, V MM. Reconstrucción en cabeza y cuello : Un desafío en oncología Reconstruction in head and neck : A challenge in oncology. 2018;439-50.
32. C DPA, G MEC, E SD, S SB, C CE, Sepúlveda S. Colgajo radial : experiencia del equipo de Cirugía Plástica de la Universidad de Chile \*. 2011;63:459-67.
33. Megerle K, Sauerbier M, Germann G. The evolution of the pedicled radial forearm flap. *Hand (N Y)*. 2010 Mar;5(1):37-42.
34. Avery CME. Review of the radial free flap: is it still evolving, or is it facing extinction? Part one: soft-

- soft-tissue radial flap. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jun;48(4):245–52.
35. Sakai K, Doi K, Kawai S. Free vascularized thin corticoperiosteal graft. *Plast Reconstr Surg.* 1991 Feb;87(2):290–8.
36. Del Piñal F, García-Bernal FJ, Regalado J, Ayala H, Cavigal L, Studer A. Vascularised corticoperiosteal grafts from the medial femoral condyle for difficult non-unions of the upper limb. *J Hand Surg Eur Vol.* 2007 Apr;32(2):135–42.
37. Kadota H, Fukushima J, Yoshida S, Kamizono K, Kuroki Y, Masuda M, et al. Microsurgical free flap transfer in previously irradiated and operated necks: feasibility and safety. *Auris Nasus Larynx.* 2012 Oct;39(5):496–501.
38. Ross GL, Ang ESW, Lannon D, Addison P, Golger A, Novak CB, et al. Ten-year experience of free flaps in head and neck surgery. How necessary is a second venous anastomosis? *Head Neck.* 2008 Aug;30(8):1086–9.
39. Wong C-H, Wei F-C. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction. *Head Neck.* 2010. Sep;32(9):1236–45.



## Beta cell hibernation and stanning as special survival states of the pancreatic insulin-producing apparatus in type 2 diabetes mellitus

Gendeleka Grygorii<sup>a</sup>

(a) Department of Internal Medicine No. 1, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Recibido el: 4 de septiembre de 2024; aceptado el 22 de septiembre de 2024.

### KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus,  
Beta cell failure.  
Beta cell hibernation and  
stunning.  
Glucosolipototoxicity.

### Abstract:

This article aims to analyze the notion of stunned and hibernating beta cells and explore their involvement in beta cell failure. The onset of classic type 2 diabetes mellitus (T2D) typically begins with insulin resistance, leading to a gradual rise in the demand for beta cell to produce insulin. Glucolipototoxicity is a complex pathologic process leading to beta cell dysfunction. This process is reversible and depends on the severity and duration of exposure. Stunning and hibernation are among the forms of beta cell dysfunction that led to the failure of their function. This relationship is currently only partially understood. Glucolipototoxicity does not always kill beta cells, but they become temporarily silent (hibernated). In this way, there is an opportunity, on the one hand, to keep the beta cell in a hibernated state until better times (normoglycemia), and on the other hand, to restore beta cell differentiation and their normal biological activity, i.e., there is an actual escape of beta cells from their death. This article proposes the concept of stunned and hibernating beta cells and their role in beta cell failure.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2.  
Fallo de células beta.  
Hibernación y aturdimien-  
to de células beta.  
Glucosolipotoxicidad.

**La hibernación y el estancamiento de las células beta como estados especiales de supervivencia del aparato productor de insulina pancreática en la diabetes mellitus tipo 2**

### Resumen:

Este artículo tiene como objetivo analizar la noción de células beta aturdidas e hibernantes y explorar su implicación en el fallo de las células beta. La aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) clásica suele comenzar con una resistencia a la insulina, lo que lleva a un aumento gradual en la demanda de células beta para producir insulina. La glucolipotoxicidad es un proceso patológico complejo que conduce a la disfunción de las células beta. Este proceso es reversible y depende de la gravedad y duración de la exposición. El aturdimiento y la hibernación son formas de disfunción de las células

beta que llevaron al fracaso de su función. Esta relación se comprende actualmente sólo parcialmente. La glucolipototoxicidad no siempre mata las células beta, pero se vuelven temporalmente silenciosas (hibernadas). De esta manera, existe la oportunidad, por un lado, de mantener la célula beta en estado hibernado hasta tiempos mejores (normoglicemia), y por otro lado, para restaurar la diferenciación de las células beta y su actividad biológica normal, es decir, hay una escape real de las células beta de su muerte. Este artículo propone el concepto de células beta aturdidas e hibernantes y su papel en la falla celular beta.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

## Beta zelulen hibernazioa eta geldialdia, 2 motako diabetes mellitusean intsulina pankreatikoa sortzen duen aparatuaen biziraupen-egoera berezi gisa

### Laburpena:

Artikulu honek beta zelula zorabiatuen eta hibernatzaileen nozioa aztertzea eta beta zelulen akatsean duten inplikazioa esploratzea du helburu. 2 motako mellitus diabetes klasikoa (DT2) intsulinarekiko erresistentziarekin hasi ohi da, eta, horren ondorioz, pixkanaka handitzen da intsulina sortzeko beta zelulen eskaera. Glukolipotoxikotasuna beta zelulen disfuncziora eramaten duen prozesu patologiko konplexua da. Prozesu hori itzulgarria da, eta esposizioaren larritasunaren eta iraupenaren arabera. Zorabioa eta hibernazioa beta zelulen disfunczio-formak dira, eta funtzioaren porrotera eraman zuten. Gaur egun, erlazio hori zati batean baino ez da ulertzen. Glukolipotoxikotasunak ez ditu beti beta zelulak hiltzen, baina aldi baterako isilak bihurtzen dira (hibernatuak).

Horrela, aukera dago, batetik, beta zelula garai hobeagoetara arte (normoglicemia) egoera hibernatuan mantentzeko, eta, bestetik, beta zelulen desberdintzea eta haien jarduera biologiko normala berrezartzeko, hau da, haien heriotzatik benetako ihesbidea dago beta zeluletatik. Artikulu honek beta zelula zorabiatuen eta hibernatzaileen kontzeptua proposatzen du, baita zelula horiek beta failan duten eginkizuna ere.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## GILTZA-HITZAK

2. motako diabetes mellitusa.

Beta zelulen akatsa.

Beta zelulak hibernatzea eta zorabiatzea.

Glukosolipotoxikotasuna.

## Introduction

The World Health Organization (WHO) report states that approximately 422 million individuals worldwide are affected by diabetes, and 90–95 % of these cases are attributed to T2D. A study by Yokomichi, Nagai, and Hirata reported that mortality due to diabetes was up to 10.7%. T2D is characterized by a progressive decline in beta cell function and chronic insulin resistance<sup>1</sup>. While target organs exhibit an impaired response to insulin, commonly referred to as insulin resistance, beta cells in individuals with diabetes display a diminished and poorly timed reaction to nutrients. Unlike insulin resistance, which seems to persist relatively unchanged during the progression of diabetes, beta cell function undergoes a steep decline over time in a manner that is resistant to, and potentially exacerbated by, current treatments.

In general, it is influenced by lifestyle elements such as age, pregnancy, and obesity. However, its etiology includes a significant genetic aspect. Numerous genes are believed to play a role, each exerting a modest impact on the risk of developing T2D, impacting beta cell differentiation, functions, and survival<sup>2</sup>. Additionally, a growing number of uncommon monogenic forms of diabetes, resulting from mutations in a single gene, have been identified. These account for approximately 1%–2% of all diabetes cases in Europe, with the majority characterized by diminished insulin secretion.

There is also mounting evidence linking impaired insulin release to the development of T2D<sup>3</sup>.

Over time, long-term hyperglycemia can lead to severe complications in various organ systems. Once chronic complications manifest, they prove challenging to reverse through drug treatment<sup>4</sup>.

Chronic hyperglycemia damages the ability of beta cells to produce insulin and release it when blood glucose levels rise<sup>5</sup>. This suggests that prolonged hyperglycemia triggers a vicious spiral, in which elevated blood glucose levels lead to beta cell damage and decreased insulin secretion, causing blood glucose to rise even more and a further decline in beta cell function.

The physiological control of insulin secretion from pancreatic beta cells is now quite well comprehended. The exocytosis of insulin granules necessitates an elevation in intracellular calcium, primarily stemming from calcium influx through plasma membrane voltage-gated calcium channels. The opening of these channels is regulated by the adenosine triphosphate the ATP-sensitive potassium (KATP) channel, a key regulator of insulin secretion. When plasma glucose levels are low, the KATP channel remains open, facilitating K<sup>+</sup> efflux and maintaining membrane hyperpolarization. This, in turn, prevents insulin secretion. An elevation in plasma glucose enhances glucose uptake and metabolism by the beta cell, leading to a

rise in metabolically produced ATP. These alterations in adenine nucleotide levels close KATP channels, thus triggering insulin secretion<sup>6</sup>.

One of the most significant shifts in the field over the past decade has been the widespread acknowledgment that impaired beta cell function is the central issue in T2D. Until recently, the decrease in insulin production was attributed to the death of beta cells<sup>7</sup>. Although beta cell death may be the final common pathway in the natural course of type 2 DM, newer evidence points to a more complex situation, in which beta cells can initiate multiple alternative responses to prevent an irreversible loss, suggesting the possibility of early intervention<sup>8,9</sup>. First of all, we are talking about the disruption of beta cell identity as a result of dedifferentiation and transdifferentiation into other cell types<sup>10</sup>. The key implication from this finding is that beta cells can be rejuvenated through suitable treatments. Deterioration in metabolic function increases the likelihood of dedifferentiation. Noteworthy discoveries in this realm reveal that, as beta cells lose their distinct identity, they begin to mimic endocrine progenitor cells.

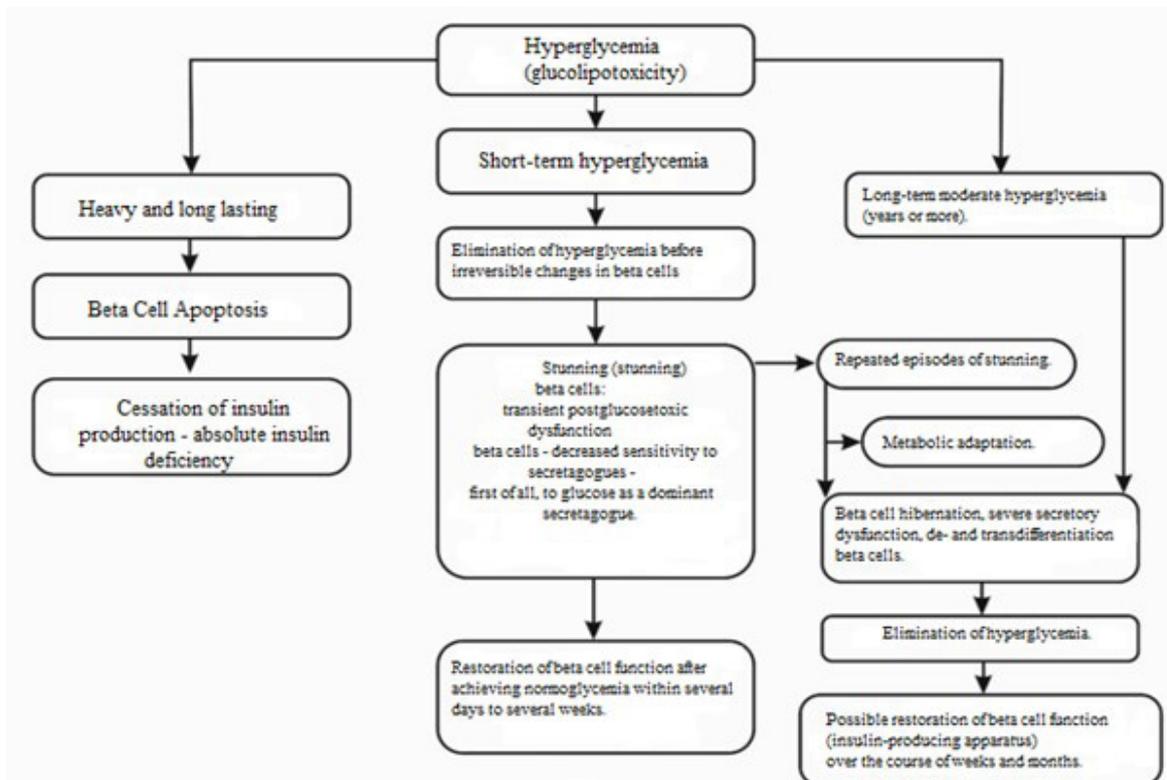
Analyzing the data obtained, we can assume that stanning represents the most labile (dynamic) state of the diabetic beta cell. Another, no less important, circumstance, in our opinion, is that the hibernated beta cell can be restored to normal. The hibernated beta cell recovers within a time frame of up to several months after normoglycemia is achieved and elimination of glucolipototoxicity and more slowly (compared to stanning).

Repeated episodes of glucolipototoxicity cause reversible transient beta cell dysfunction with subsequent recovery. Although these brief episodes of glucolipototoxicity cause only transient beta cell dysfunction, alternating them can lead to more permanent dysfunction. Repetitive stanning can lead to chronic stanning, inducing a state of long-term beta cell dysfunction. According to the literature, in most cases it takes a few days to a few weeks for a stunned beta cell to fully recover. Hibernation represents the most severe and far-advanced form of beta cell dysfunction with complete cessation of insulin-producing function; it can be hypothesized that it thus promotes beta cell survival after prolonged exposure to glucolipototoxicity.

Thus, this article introduces the notion of stunned and hibernating beta cells and explores their involvement in beta cell failure. The definitions of these states are provided, and the data accumulated from studies over the past decades on this topic are summarized.

**Specific beta cell states in hyperglycemia**

The initial phase in the progression of T2D involves insulin resistance, prompting beta cells to increase insulin secretion to maintain normal glucose levels. By the time T2D is identified, approximately 40–50% of beta cell function has already diminished, and a continual loss of 4–5% is anticipated each year thereafter<sup>11</sup>. Consequently, gaining a deeper understanding of the pathophysiology of T2D carries significant



**Figure 1.** Model of the beta cell failure process and possible outcomes.

therapeutic implications for timely implementation of treatments targeting insulin resistance and the ongoing decline in beta cell function.

The etiology of beta cell dysfunction in T2D remains contentious. The beta cells in individuals with diabetes exhibit inadequate responsiveness to a glucose challenge and do not generate a timely and appropriate response<sup>12</sup>. Adaptation of beta cells to hyperglycemic conditions can be divided into two stages: a short-term “defense” reaction and a long-term “survival” phase (Figure 1). This short-term reaction could be stunned beta cells.

The second stage is the survival stage (hibernation) that ensures self-preservation of beta cells for an extended period. Hyperglycemia activates several intracellular signaling systems that trigger genetically determined defense mechanisms. This metabolic defense is evident in hyperglycemic states: stunning, hibernation, and, under certain conditions, can ultimately result in beta cell death (apoptosis).

If beta cells are not undergoing apoptosis or experiencing significant distress, such as autophagy, endoplasmic reticulum stress, or unfolded protein response, but are instead in a dormant state as undifferentiated cells that can be re-differentiated for insulin production, there is potential for restoring beta cell function and enhancing insulin secretion even after the onset of hyperglycemia<sup>13-15</sup>.

The concept outlines three possible outcomes of hyperglycemia (glucolipotoxicity):

1. On the left, there is a scenario of severe and prolonged hyperglycemia. beta cells undergo apoptosis, insulin production stops, absolute insulin deficiency occurs, and the need for insulin replacement therapy arises<sup>16</sup>.
2. In the middle, there is the scenario in which the duration and severity of hyperglycemia are not sufficiently long or severe to cause beta cell death. When hyperglycemia is eliminated by insulin therapy or other therapies and normoglycemia is achieved, there is eventually a recovery of beta cell function within days or weeks. The situation involves a stunning and transient post-glucotoxic beta cell dysfunction<sup>17</sup>.
3. The third scenario of chronic moderate hyperglycemia is shown on the right. In this case, metabolic adaptation occurs, allowing beta cells to survive, but these cells do not synthesize insulin and display the typical morphology of de- and trans-differentiation. After elimination of glucolipotoxicity, beta cells eventually restore function, but it could take anywhere from a few weeks to a few months<sup>18</sup>.

The resolution of hyperglycemia does not signify an instantaneous recovery of beta cell function; instead, it requires time for differentiation and complete restoration of the insulin-producing machinery<sup>19,20</sup>.

Reversal or remission of type 2 DM after elimination of glucolipotoxicity suggests that at least a cri-

tical mass of beta cells is not permanently damaged but merely metabolically inhibited<sup>20,21</sup>. Additionally, another theory of the hibernating beta cell is presented, suggesting that recurrent episodes of glucolipotoxicity and beta cell stunning occur continuously. These recurrent episodes lead to severe secretory dysfunction and de- and transdifferentiation.

### Stunned beta cell

Beta cell dysfunction is sufficient to cause hyperglycemia, and the loss of beta cells is not mandatory. With the progression of hyperglycemia, the beta cell experiences gradual deterioration, leading to a decrease in insulin secretion and becoming part of a descending spiral of functional loss. This continuous decline in cell function, induced by continual exposure to elevated concentrations of glucose, is referred to as glucose toxicity. Longitudinal and cross-sectional studies show that beta cell insensitivity to glucose (stunning) is closely associated with hyperglycemia and is partially reversible<sup>22</sup>.

The most well-studied and impressive change is the precipitation of glucose-stimulated insulin secretion (GSIS). Nowadays, the loss of GSIS is explained by the glucolipotoxicity hypothesis, which leads to desensitization of insulin secretion<sup>23</sup>. The combined exposure to elevated glucose levels (glucotoxicity) following the onset of impaired glucose tolerance is believed to have synergistic toxic effects with free fatty acids (FFAs), giving rise to the concept of glucolipotoxicity. This concept describes a state of decreased secretory reactivity of pancreatic beta cells caused by prolonged exposure to multiple stimuli. These include the major physiologic stimulant glucose, as well as other nutrients, such as SJW and virtually all pharmacological stimulants, acting through depolarization and inflow Ca<sup>2+</sup> to the beta cell. Impairment of insulin secretion appears to be a critical step in the development of type 2 diabetes and subsequent failure of oral antidiabetic treatment. GSIS has been shown to remain normal as long as glycemic levels remain <5.6 mmol/L.

However, the decrease in GSIS begins to manifest dramatically at levels above 5.6 mmol/L, and at levels above 6.4 mmol/L, GSIS disappears completely<sup>24</sup>. At the same time, despite the loss of GSIS (phase 1), the 2nd phase of insulin secretion in response to glucose is preserved, and the acute response to the so-called non-glucose stimulus (for example, arginine). Regarding glucose-induced desensitization, two fundamentally conflicting concepts have emerged. First, desensitization results from functional changes in beta cells that impair glucose sensing<sup>25</sup>.

Second, prolonged increases in secretory activity led to depleted release, often despite increased insulin synthesis<sup>26</sup>. The latter concept is more accurately termed beta cell depletion. The same dichotomy applies to desensitization induced by pharmacological stimuli: once more, the debate over the role of

decreased insulin versus alterations in signal transduction persists. The impact of glibenclamide on beta cells could exemplify desensitization in beta cell dysfunction resulting from insufficient insulin release, as the signaling mechanisms remain largely unchanged. In contrast, phentolamine's action induces significant desensitization without reducing insulin levels or secretory granules, likely due to the influx of  $Ca^{2+}$ . With pharmacological agents, both alterations in signal transduction and reduced availability of released insulin seem to play a role in inducing a desensitized state in beta cells, with their relative contributions varying depending on the type of secretory stimulus<sup>24</sup>.

*In vitro* studies have significantly contributed to our present comprehension of the factors governing the beta cell's secretory response to glucose stimulation. Four principal factors have emerged as major contributors: 1) glucose sensitivity, representing the beta cell's capacity to react to variations in plasma glucose concentration (in absolute terms); 2) rate responsiveness, indicating the capacity to react to fluctuations in the rate of plasma glucose concentration; 3) potentiation, elucidating the well-established phenomenon where the insulin secretory response to a glucose challenge is enhanced in the presence of potentiating factors; and 4) in an *in vivo* setting, insulin resistance and components of the insulin secretory response are impacted by the severity of the underlying insulin resistance.

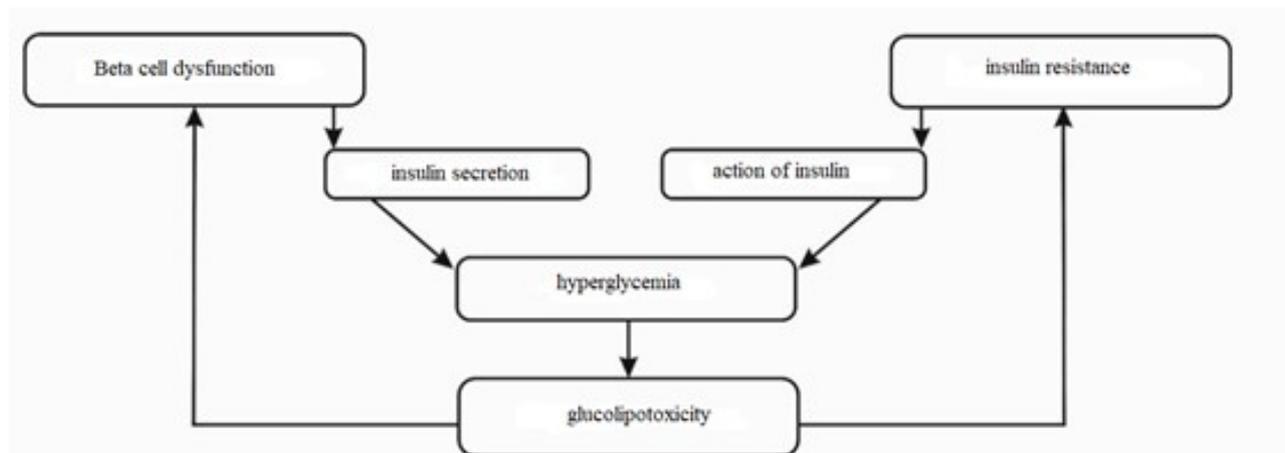
The critical role of the duration of hyperglycemic exposure is also evidenced by *in vivo* data in patients with diabetes, where beta cell glucose sensitivity shows an inverse association with disease duration, even after accounting for the severity of hyperglycemia. This gives rise to the concept that a relatively

frequent pathophysiological element in hyperglycemic syndromes is the so-called stunned beta cell: a cell that is temporarily unable to adequately restore competence, at least partially<sup>24</sup>. It can be assumed that each patient has a group of stunned cells that can be returned to function, and each person at risk of developing diabetes for various reasons has beta cells that can be restored by eliminating the stun<sup>27</sup>. Muscle insulin resistance, arising from both genetic and environmental factors, promotes the occurrence of fatty liver in conditions of positive energy balance. Upon its establishment, the heightened insulin secretion necessary for sustaining plasma glucose levels exacerbates the accumulation of fat in the liver. Fatty liver induces resistance to insulin's suppression of hepatic glucose output and results in elevated plasma triacylglycerol levels. The exposure of beta cells to elevated levels of fatty acids, originating from both circulating and locally deposited triacylglycerol, hampers glucose-induced insulin secretion. While this effect is initially reversible, it eventually becomes permanent over time.

In these conditions, the key target of treatment and prevention is hyperglycemia itself. Normalizing glycemic levels and, therefore, improving insulin sensitivity with insulin sensitizer drugs will reduce the burden on the endangered beta cell population, thereby providing sustainable glycemic control.

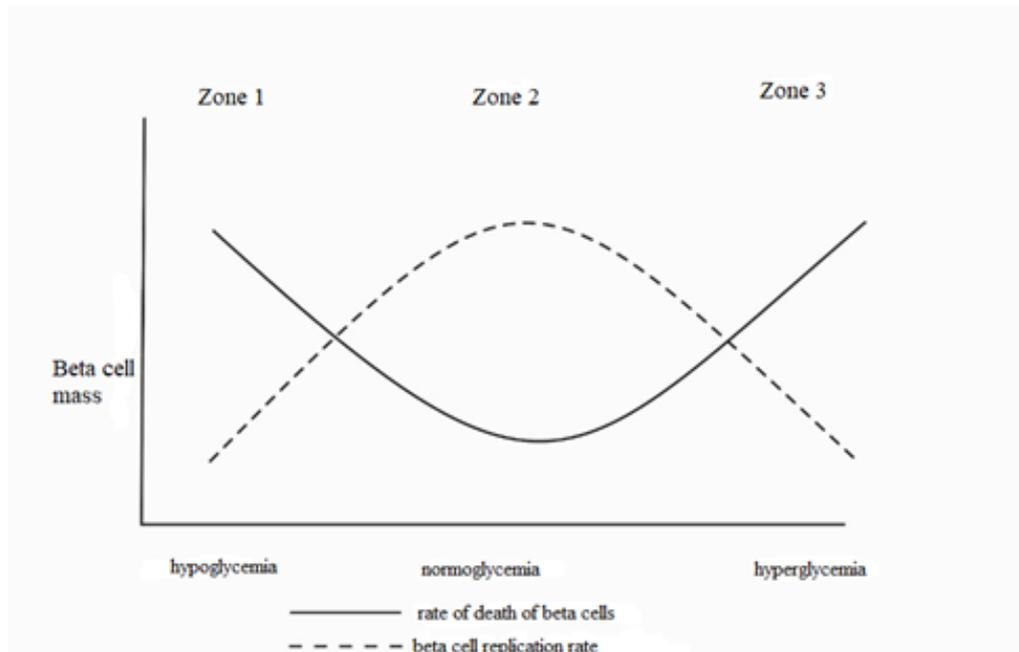
#### Hypothesis of increased glucose toxicity

To comprehend the advancement of type 2 diabetes in the context of the secretory activity of beta cells, the so-called hypothesis of increased glucose toxicity deserves attention<sup>28</sup>. The primary conjecture is that lingering hyperglycemia, particularly following meals, produces reactive oxygen species (ROS), lea-



**Figure 2.** Amplification hypothesis.

Source: developed by the author according to Poitout and Robertson<sup>29</sup>



**Figure 3.** Effect of glycemic level on the dynamics of pancreatic beta cell mass.

Source: developed by the author according to Topp, Mc Arthur, and Finegood<sup>4</sup>

ding to persistent oxidative stress on the beta cell. As depicted in **Figure 2**, the insulin resistance and the malfunction of pancreatic beta cells, initially developing independently of each other, eventually combine and contribute to the development of hyperglycemia and, associated with it, acute and chronic glucose toxicity. In turn, glucotoxicity increases insulin resistance and contributes to the formation of insulin secretion deficiency.

Topp, Mc Arthur, and Finegood developed a three-component mathematical model to estimate beta cell mass in relation to serum insulin glucose levels<sup>4</sup>. The authors of this model assumed that the rate of beta cell replication and the rate of their apoptosis depend on blood glucose levels. It has been established that within range of normal physiological values, an elevation in glucose levels stimulates the replication processes of beta cells and suppresses the processes of their death (**Figure 3**). Simultaneously, when glucose levels rise to values considered glucotoxic, the replication rate of beta cells begins to decline, and the rate of beta cell death increases. Glucose toxicity should be considered not merely as a simple effect of glucose causing apoptosis of beta cells or disrupting replication, but as an effect that upsets the balance between replication and beta cell death<sup>30</sup>. Glucose toxicity primarily manifests itself at the level of pancreatic beta cells, with the critical threshold at a glucose concentration above 8 mmol/l<sup>16</sup>.

Currently, acute and chronic glucose toxicity are distinguished. Normally, beta cells are extremely sensitive to blood glucose levels. An acute increase in glucose levels increases insulin secretion, leading to an equalization of homeostatic equilibrium.

In contrast, chronic glucose toxicity suppresses insulin secretion<sup>2</sup>. The main factors associated with insulin resistance, impaired insulin secretion due to beta cell stunning and decreased mass of functioning beta cells include:

- glucolipotoxicity.
- oxidative stress.
- endoplasmic reticulum stress.
- disorders of remodeling of the islets of Langerhans.
- dysregulation of incretins.
- accumulation of islet amyloid polypeptide.

Considering the above, attention is drawn to the fact that the constant progression of type 2 diabetes is driven by hyperglycemia. Genetic predisposition, influenced by environmental factors, induces the development of type 2 diabetes, and subsequent hyperglycemia causes a second wave of deterioration in beta cell function and possibly insulin resistance. Additionally, the treatment of insulin resistance shows better results than stimulation of insulin secretion<sup>18</sup>. One plausible interpretation for these observations is that agents stimulating insulin secretion may inadvertently contribute to dedifferentiation by depleting insulin in beta cells. Conversely, treating insulin resistance reduces the demand for insulin production, thereby alleviating the strain on beta cells. Clinical experience in managing individuals with type 2 diabetes mellitus aligns with the enduring notion that allowing beta cells to “rest” supports the preservation of their function<sup>19</sup>.

Constant hyperglycemia leads to the development of oxidative stress in many organs and tissues, resulting in complications. Beta cells are at greater risk due to their low levels of antioxidant protection. Elevated glucose levels increase the level of free radicals (ROS) inside the cell, a manifestation of glucose toxicity<sup>28,29</sup>. Molecular mechanisms of glucotoxicity are carried out through pdx-1 proteins, the main transcription factor of beta cell differentiation<sup>31</sup>. Consequently, damage to beta cells under the influence of high glycemia is considered a complication of diabetes, similar to retinopathy, nephropathy, neuropathy, etc.<sup>32</sup>. The vicious circle of impaired sensitivity to both glucose and insulin, along with defects in insulin secretion, develops over a long period. Chronic elevated blood glucose adversely affects insulin secretion, insulin gene expression, and is partly mediated by chronic oxidative stress. Chronically elevated FFA levels do not harm beta cells as long as blood glucose levels remain normal, but significantly impact beta cell function when hyperglycemia is present<sup>28</sup>.

Therefore, glucotoxicity and lipotoxicity are closely interrelated, as lipotoxicity does not occur without chronic hyperglycemia. Furthermore, the impact of glucose on lipid metabolism is significant, suggesting that lipotoxicity can be viewed as one of the mechanisms of glucose toxicity. The generation of reactive oxygen species could be an alternative mechanism for both glucotoxicity and lipotoxicity. Exposure of islets to palmitate leads to the production of reactive oxygen species, and treatment of islets with the antioxidant metformin protects against the harmful effects of FFAs<sup>29</sup>.

It is possible that glucose and lipotoxicity interdependently converge to produce deleterious effects on beta cell function. Prolonged hyperglycemia initiates a vicious spiral in which rising blood glucose levels lead to beta cell damage and decreased insulin secretion, further increasing glycemic levels and reduces beta cell function. High blood glucose levels reprogram beta cell metabolism in diabetes<sup>33</sup>. The metabolites of glucose, and not glucose itself, are the key to the progression of type 2 diabetes. Beta cells become glucose blind (stunned) and no longer respond to changes in blood glucose by secreting insulin.

### Hibernating beta cell

The term “hibernation” is borrowed from zoology and denotes an adaptive reduction in energy consumption in conditions of reduced energy supply. This term was first used in relation to the myocardium<sup>34</sup>. However, it is very likely that hibernation and everything that precedes it (stunning) are general biological phenomena that occur and develop in a wide range of pathological processes, including beta cell failure. Beta cell hibernation is a persistent inhibition of the insulin-producing function of the beta cell of the islets of Langerhans, resulting from chronic moderate hyperglycemia. The most important

manifestation of hibernation is the preservation of beta cell viability at the cellular level. There are three main mechanisms behind this phenomenon:

1. Metabolic adaptation of beta cells, which consists in maintaining the balance of glucose and lipids in the formation of acetyl-CoA for mitochondrial oxidation.
2. Activation of the genetic program for beta cell survival.
3. Programmed cell death, i.e., autophagy and beta cell apoptosis.

### FOXO and beta cell refusal

A special role in the process of regulating the secretion of insulin and other hormones is played by FOXO - transcription factors belonging to an extensive group of proteins distinguished by a conserved DNA-binding domain<sup>35</sup>. FOXO 1, 3a, and 4 are three genes encoding forkhead-type transcription factors. Distinguished from other proteins containing the forkhead domain, FOXO proteins change their subcellular localization and, consequently, their activity in response to Akt-dependent phosphorylation and NAD<sup>+</sup>-dependent acetylation. Representatives of the FOXO family take an active part in the implementation of many cellular processes, ranging from cell death to, on the contrary, cell survival. These proteins are conserved in evolution and control the expression of many genes involved in various processes in the human body - response to external stress, proliferation, differentiation and apoptosis. The primary physiological function of FOXO is to facilitate metabolic flexibility, allowing for the ability to transition from utilizing glucose to lipids based on nutrient availability.

The intrinsic tendency of beta cells to become functionally depleted, called “beta cell failure”, distinguishes those people who develop diabetes from those people who, with the same level of insulin resistance, do not develop it. Clinical experience shows that beta cell deficiency can be reversed, albeit partially, despite the presence of hyperglycemia for many years<sup>13</sup>. There is a significant body of evidence that chronic hyperglycemia impairs glucose-induced insulin secretion and insulin gene expression<sup>36,37</sup>. The toxic effects of chronic hyperglycemia on beta cell function include three distinct phenomena:

- desensitization to glucose, i.e., disruption of the insulin response to glucose stimulus (stunning of beta cells);
- de- and transdifferentiation of beta cells, i.e., change in cell identity (hibernation);
- death of beta cells (autophagy and apoptosis)<sup>8,38</sup>.

### Foxo and beta cell refusal

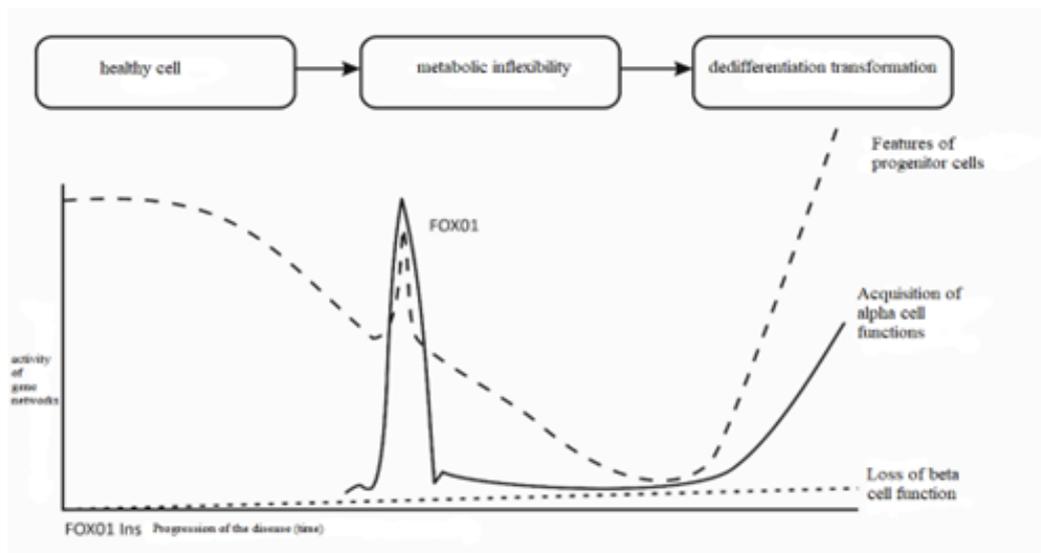
A special role in the process of regulating the secretion of insulin and other hormones is played by FOXO - transcription factors belonging to an extensive group of proteins distinguished by a conserved DNA-

binding domain<sup>35</sup>. FOXO 1, 3a, and 4 are three genes encoding forkhead-type transcription factors. Distinguished from other proteins containing the forkhead domain, FOXO proteins change their subcellular localization and, consequently, their activity in response to Akt-dependent phosphorylation and NAD<sup>+</sup>-dependent acetylation. Representatives of the FOXO family take an active part in the implementation of many cellular processes, ranging from cell death to, on the contrary, cell survival. These proteins are conserved in evolution and control the expression of many genes involved in various processes in the human body - response to external stress, proliferation, differentiation and apoptosis. The primary physiological function of FOXO is to facilitate metabolic flexibility, allowing for the ability to transition from utilizing glucose to lipids based on nutrient availability. The intrinsic tendency of beta cells to become functionally depleted, called "beta cell failure", distinguishes those people who develop diabetes from those people who, with the same level of insulin resistance, do not develop it. Clinical experience shows that beta cell deficiency can be reversed, albeit partially, despite the presence of hyperglycemia for many years.<sup>13</sup> There is a significant body of evidence that chronic hyperglycemia impairs glucose-induced insulin secretion and insulin gene expression<sup>36,37</sup>. The toxic effects of chronic hyperglycemia on beta cell function include three distinct phenomena:

- desensitization to glucose, i.e., disruption of the insulin response to glucose stimulus (stunning of beta cells);
- de- and transdifferentiation of beta cells, i.e., change in cell identity (hibernation);
- death of beta cells (autophagy and apoptosis)<sup>8,38</sup>.

Now I will talk about beta cell hibernation, the next stage of survival of insulin-producing cells. Prolonged hyperglycemia and associated glucolipotoxicity cause profound changes in the function and structure of beta cells, including dedifferentiation and apoptosis. The observation that these related defects are reversible up to a certain point in time and become irreversible thereafter suggests a continuum between beta cell depletion and glucotoxicity, with the latter stage becoming predominant after prolonged exposure<sup>39,40</sup>. Besides functional changes, chronic hyperglycemia can reduce the mass of beta cells, inducing apoptosis<sup>41</sup>.

In this regard, the work of Accili et al. is of extreme interest, showing that FOXO integrates insulin-dependent pathways with glucose (nutrient)-dependent pathways, shifting the focus from debating whether insulin or glucose is responsible for abnormal beta cell functions. These researchers found that FOXO is not active in healthy beta cells, but is triggered in response to hyperglycemia. In healthy islets, FOXO1 co-localizes with insulin in the cell cytoplasm, indicating its inactivity. In the initial phases of diabetes, FOXO1 relocates to the nucleus, signifying its activation. Over time, this response diminishes, and FOXO1 diminishes accordingly. Consequently, there is a gradual decline in insulin levels. In advanced diabetes, FOXO1 diminishes in beta cells as cellular insulin levels decrease. These occurrences are interconnected: the nuclear migration of FOXO1 is an initial indication of beta cell stress, and the absence of FOXO1 results in insulin depletion, providing a new significance to the concept of "beta cell failure". FOXO1 is essential for maintaining beta cell identity in insulin-resistant diabetes as a significant portion of the endocrine mass is preserved despite severe hy-



**Figure 4.** Stages of development of pancreatic beta cell dysfunction

Source: developed by the author according to Accili et al.<sup>9</sup>

perglycemia (500 mg/dL). Moreover, FoxO1 is essential for preserving the identity of beta cells and preventing their transformation into non- $\beta$  pancreatic endocrine cells when subjected to prolonged pathophysiological stress<sup>9</sup>.

The equilibrium between glucose and lipid oxidation is crucial. The primary function of nuclear translocation in the initial phases is to uphold the equilibrium of glucose and lipids in the generation of acetyl-CoA for mitochondrial oxidation. The presence of FOXO in the nucleus triggers the activation of certain pathways while inhibiting others. However, the activation of FOXO is temporally restricted. When FOXO levels decrease, a stage of dedifferentiation is established due to the disruption of gene expression networks required to maintain beta cell characteristics (**Figure 4**)<sup>42</sup>.

When FOXO becomes functionally depleted, beta cells become responsive to the transcriptional effects of glucose, leading to an increase in lipid and amino acid flux. What are the enduring outcomes of metabolic inflexibility? Gradually, beta cells lose their terminally differentiated features along with insulin secretion. Dedifferentiation is reversible under the influence of insulin therapy and other types of treatment<sup>43-45</sup>. FOXO is extremely beta cell selective and is not a general stress reliever. Even more noteworthy, the genes specifically influenced by FOXO1 can be categorized into two subgroups:

- first involves beta cell identity regulators like *pdx1*, *Maf A*, *Pax6*, *Hnf12*, *Glut2*, *Gpr (88)*, orphan receptor associated with G protein-, as well as two insulin genes.

- another set of genes governed by FOXO1 manages the balance between mitochondrial glucose metabolism and lipid utilization<sup>11</sup>.

Clinical experience supports the theory of beta cell identity loss as a cause of functional failure. Based on numerous conducted studies, it can be inferred that metabolic disorders contribute to dedifferentiation. The key new discoveries in this field are that as beta cells lose their identity, they become similar to endocrine progenitor cells<sup>11</sup>. The idea that beta cells may dedifferentiate as diabetes progresses is supported by the daily clinical reality of treating patients with diabetes. Experienced clinicians knew that insulin secretion deteriorated every year and early clinical studies showed the benefits of "resting" beta cells<sup>46</sup>. Beginning with the UKDS study, these results became generally accepted law, ushering in the quest for treatments that would "preserve" beta cells and "alter" the course of the disease. Thus, the concept of dedifferentiation (hibernation) forms the foundation for the potential reversibility of beta cell failure in the initial stages of diabetes, while also elucidating the gradual decline in beta cell function.

Autopsy studies of the human pancreas allowed us to test the role of FOXO1 in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. Research data indicate

that human expression patterns parallel those observed in rodents. FOXO1 is confined to beta cells in the healthy pancreas, and its levels diminish in diabetes, where FOXO1 also appears in a minority of alpha cells. These are cells undergoing transdifferentiation. FOXO1 serves as a potential nexus for integrating the impacts of insulin sensitivity or its absence, as well as glucose and lipid levels, in the pathogenesis of beta cell dysfunction<sup>46</sup>. Hence, a comprehensive FOXO1-dependent mechanism governing beta cell function can elucidate the interplay between insulin resistance and hyperglycemia as contributors to beta cell failure. Additionally, it provides a potential rationale for the positive effects of glucose-lowering agents and insulin sensitizers on the function of beta cells.

Therefore, a comprehensive FOXO1-dependent mechanism that regulates beta cell function could elucidate how insulin resistance interacts with hyperglycemia to cause beta cell insufficiency. This mechanism also provides a potential rationale for the beneficial effects of hypoglycemic agents and insulin sensitizers on beta cells and their function<sup>47</sup>.

## Conclusion

The past decade has witnessed significant progress in both the scientific comprehension and the management of type 2 diabetes. The onset of type 2 diabetes is characterized by a rapid decline in beta cell function, while insulin resistance remains relatively constant. Addressing insulin resistance yields superior outcomes compared to enhancing insulin secretion.

Clinical experience with individuals diagnosed with type 2 diabetes confirms the longstanding concept that beta cells in a resting state help preserve beta cell function.

If the beta cells have not undergone apoptosis or are not experiencing significant distress, like autophagy, endoplasmic reticulum stress, or the unfolded protein response, but are instead in a resting state as dedifferentiated cells and can be reprogrammed to produce insulin, it is possible to restore beta cell function and improve insulin secretion even following the onset of hyperglycemia. An analogy can be drawn to what would happen when a person breaks their arm and puts it in a cast, the muscles are not used and therefore atrophy. Insulin is not produced in the hibernating beta cell, so apoptosis and even dedifferentiation are not unexpected.

Thus, the elimination of hyperglycemia does not immediately imply a return of beta cell function; instead, it requires time for differentiation and full restoration of the insulin-producing apparatus. The transition to a cellular quiescent or dedifferentiated state in a subset of pancreatic beta cells may be a natural occurrence that temporarily disrupts normal cell function, acting as a protective mechanism to prevent damage or death.

Stunning and hibernation can occur simultaneously to varying degrees in patients with beta cell

dysfunction, exacerbating (impairing) insulin-producing function. Stanning and hibernation, influenced by the elimination of glucolipotoxicity, can affect the restoration of the insulin-producing function of beta cells over specific time periods.

### Authorship Declarations

G. Gendeleka conceived the study and supervised all aspects of its conduct, obtained the data, performed the analyses, interpreted the findings, and contributed to the writing of the first draft of the manuscript. The author reviewed drafts of the manuscript and approved the final version. The author is responsible for the article.

### Funding

No funding.

### Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. No conflicts of interest.

### References

- Yokomichi, H., Nagai, A., Hirata, M. Cause-specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro- and microvascular complications: BioBank Japan Cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2020;4(1):e00181.
- Xue, D., Narisu, N, Taylor, D. L., Zhang, M. Functional interrogation of twenty type 2 diabetes-associated genes using isogenic human embryonic stem cell-derived  $\beta$ -like cells. *Cell Metab.* 2023;35(11):1897-1914.
- Ashcroft, F.M., Rorsman, P. Diabetes Mellitus and the beta cell: The Last Ten Years. *Cell.* 2012;148(6):1160-1171.
- Topp, B., Mc Arthur, M., Finegood, D. Metabolic adaptation to chronic glucose infusion in rats. *Diabetol.* 2004;47:1602-1610.
- Meier, Y. Beta cell in diabetes realistic therapeutic target. *Diabetol.* 2008;51:703-713.
- Taneera, J., Khalique, A., Abdrabh, S. 2024 Fat mass and obesity-associated (FTO) gene is essential for insulin secretion and beta cell function: In vitro studies using INS-1 cells and human pancreatic islets. *Life Scie.* 2014;122421.
- Thomas, H., Mc Kenzie, M., Austetra, E. Beta cell apoptosis in diabetes. *Apoptosis.* 2009;14(12):1389-404
- Talchai, C. Xuan, S., Jin, H., Accili, D. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell.* 2012; 150: 1223-1234.
- Accili, D., Talchai, S., Kim-Miller, JY. When beta cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:117-122.
- Wysham, C., Shubroock, J. beta cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers; and clinical implications. *Postgrad Med.* 2020;132(8):676-686.
- Haensler, R., Hartil, K., Vaitelsvaren, B. Integrated control of hepatic lipogenesis versus glucose production requires FOXO transcription factor. *Nat Commun.* 2014;5:5190.
- Ricci, M., Mancebo-Sewilla, J., Palaivos, L. Remission of type 2 diabetes: A critical appraisal. *Front Endocrinol.* 2023;14:1125961.
- Taylor, B., Liu, F., Sander, M. Nkx Nkx6.1 is essential for maintaining the functional state of pancreatic beta cells. *Cell Rep.* 2013;4(6):1265-1275.
- Taylor, R. Type 2 diabetes and remission: practical management quided by pathophysiology. *J Intern Med.* 2021;289(6):754-770.
- Taylor, R. Bunting Memorial lecture 2012. Reversing the twin cycles if type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:267-275.
- Kitamura, T., Nakae, J., Kitamura, J. The fork head transcription factor FOXO1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cells growth. *Cell Metab.* 2005;2:153-163.
- De Fronzo, R., Tripathy, S., & Schwenke, D. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabet.* 2013;62(11):3920-3926
- Kahn, S., Haffner, S., Heise, M. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *New Eng. J Med.* 2006;355(23):2427-2443.
- Marselli, L., Suleiman, M., Masini, M. Are we overstimulating the loss beta cell in type 2 diabetes? *Diabetol.* 2014;57:362-365.
- Wajhenberg, B.L. Beta cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev.* 2007;28(2):187-218.
- Riddle, M., Cefalu, W., Evans, Ph. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 diabetes. *Diabet Care.* 2021;44(10):2438-2444.
- Santos, C., Karagiannopoulos, A., Rafacho, A. Glucocorticoids and glucolipototoxicity alter the DNA methylome and function of human EndoC- $\beta$ H1 cells. *Life Scie.* 2022; 307: 120854.
- Mezza, T, Ferraro, P. M., Di Giuseppe, G. Pancreaticoduodenectomy model demonstrates a fundamental role of dysfunctional beta cells in predicting diabetes, *J Clin Investig.* 2021;31(12):e146788.
- Ferrannini, E. The stunned beta cells: a brief history. *Cell metab.* 2010;11:349-352.
- Prentki, M., Matschinsky, F., Madiraju, S. Metabolic signaling in full- induced insulin secretion. *Cell Metab.* 2013;18:162-185.
- Ruze, R., Jin, T., Zou, X. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis and treatment. *Front Endocrinol.* 2023;14:1161521. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>

27. Taylor, R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetol.* 2008;51:1781-1789.
28. Robertson, P, Zhon, H., Zhang, T. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity on the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2007;48:139-146.
29. Poitout, V., Robertson, P.R. Glucolipototoxicity fuel excess and beta cell dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2008;29(3):351-356.
30. Marchetti, P, Bugliano, M., Lupi, M. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetol.* 2007;50:2486-2494.
31. Kim, J., Joon, K. Glucolipototoxicity in pancreatic beta cell. *J Diabet Metab Disord.* 2011; 35:444-450.
32. Brereton, M., Rohm, A., Ashcroft, F. Beta cell in diabetes: a crisis of identity. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(1):102-109.
33. Haythorue, E., Lloyd, M., Walsby-Ticke, J. Altered glycolysis triggers impaired mitochondrial metabolism and m-Torc1 activation in diabetes beta cell. *Nat Commun.* 2022;13:6757.
34. Diamond, G., Forrester, J., de Luz, P. Postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *AmeriHealth.* 1978;95(2):204-209.
35. Butlau, J., Slien, A., Foisy, S., Accili, D. Metabolic diapause in pancreatic beta cells expressing a gain-of-function mutant of the fork head protein FOXO1. *J Biol Chem.* 2007;282:283-293.
36. Chech, M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23:804-814.
37. Halban, P., Polonsky, K., Bowden, D. Beta cell failure in type 2 diabetes postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabet care.* 2014;37:1751-1758.
38. Hunter, C., Stein, R. Evidence for loss in identity dedifferentiation and transdifferentiation of beta cell in type 2 diabetes. *Front Genet.* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00035>
39. Cinti, F., Bouchi, R., Kim-Muller, JY. Evidence of beta cell dedifferentiation in human type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1044-1054.
40. Pinnick, K., Neville, M., Clark, A. Reversible of metabolic and morphological changes associated with chronic exposure of pancreatic islet beta cells to fatty acid. *J Cell Biochem.* 2010;109:683-693.
41. Batler, A., Dhawan, S., Hoang, J. Beta cell deficit in obese type 2 diabetes a minor of beta cell dedifferentiation and degranulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):523-532.
42. Qiang, J., Banks, A., Accili, D. Uncoupling of activation from phosphorylation regulates FOXO1 function independent of its subcellular localization. *J Biol Chem.* 2010;285:27396-27401.
43. Wang, Z., York, N., Nichols, M., Remeoli, M. Pancreatic beta cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. *Cell Metab.* 2014;119:872-882.
44. Blum, B., Roose, A., Barrandon, O. Reversal of beta cell differentiation by a small molecular inhibitor the TGF beta-pathway. *eLife,* 2014;3:e02809.
45. Friedman-Mazursky, O., Elkon, R., Efrat, S. Redifferentiation of expanded human islet beta cells by inhibition of ARX. *Scie Rep.* 2016;6:20248.
46. Taylor, R., Ramachadran, A., Yanci, W. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *Br Med J.* 2021;374:n1449.
47. Mac Kay, D., Chan, C., Dasgupta, K. Special Article: Remission of type 2 diabetes. *Can J Diabet.* 2022;46:753-761.

# ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2025;122(1):47-54

## El reglamento del espacio europeo de datos de salud: ¿Qué podemos esperar?

De Miguel-Beriain Íñigo<sup>a</sup>, Loyo-Menoyo Mónica<sup>b</sup>

*(a) Investigador Distinguido, Departamento de Derecho Público, UPV/EHU & Ikerbasque, Basque Foundation for Science.*

*(b) Investigadora posdoctoral, Departamento de Derecho Público, UPV/EHU.*

Recibido el: 7 de marzo de 2025; aceptado el 15 de marzo de 2025.

### Resumen:

El pasado día 5 de marzo se publicó en el Diario Oficial de la UE el Reglamento del Espacio Europeo de Datos de Salud. Esta es una norma de crucial importancia que introducirá cambios fundamentales en lo que se refiere tanto al tratamiento de datos para fines clínicos como a su uso para investigación o innovación. En la parte clínica, destacan las reformas efectuadas sobre algunos derechos ya existentes, como el de acceso o el de portabilidad, que ahora adquieren una dimensión más amplia, así como la aprobación de nuevos derechos, como el de conocer quién ha accedido a la historia clínica electrónica o los de incorporar datos o bloquear accesos a esa misma historia. No obstante, es en el área del tratamiento de datos para investigación donde se introducen cambios de particular importancia, especialmente la construcción de una estructura de gobernanza novedosa encaminada a asegurar que los datos puedan utilizarse sin que ello suponga un atentado contra los derechos e intereses de los pacientes o ciudadanos.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### Europako osasun-datuen esparruko araudia: zer espero dezakegu?

#### Laburpena:

Joan den martxoaren 5ean argitaratu zen EBko Egunkari Ofizialean Osasun Datuen Europako Esparruaren Erregelamendua. Arau horrek berebiziko garrantzia du, eta funtsezko aldaketak egingo ditu, bai helburu klinikoetarako datuen tratamenduari dagokionez, bai ikerketarako edo berrikuntzarako erabilerari dagokionez. Alde klinikoan, lehendik dauden eskubide batzuen gainean egindako erreformak nabarmentzen dira, hala nola sarbidearena edo eramangarritasunarena, orain dimentsio zabalagoa hartzen baitute, bai eta eskubide berrien onarpena ere, hala nola historia kliniko elektronikora nor sartu den jakitearena edo datuak sartzeararena edo historia horretarako sarbideak blokeatzeararena.

### PALABRAS CLAVE

Espacio Europeo de Datos de Salud.  
Tratamiento de datos de salud.  
Uso secundario de dato.  
Datos de salud.

### GILTZA-HITZAK

Osasun Datuen Europako Esparrua.  
Osasun-datuen tratamendua.  
Datuen bigarren mailako erabilera.  
Osasun-datuak.

Hala ere, ikerketarako datuen tratamenduaren arloan sartzen dira garrantzi bereziko aldaketak, batez ere gobernantza-egitura berritzaile bat eraikitzea, datuak pazienteen edo herritarren eskubide eta interesen aurka egin gabe erabili ahal izango direla ziurtatzeko.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## KEYWORDS

European Health Data Space.  
Health data processin.  
Secondary use of data.  
Health data.

### The european health data area regulation: What can we expect?

#### Abstract:

On March 5, the European Health Data Space Regulation was published in the Official Journal of the EU. This is a regulation of crucial importance that will introduce fundamental changes with regard to both the processing of data for clinical purposes and their use for research or innovation. On the clinical side, the reforms made to some existing rights, such as the right of access or portability, now take on a broader dimension, as well as the approval of new rights, such as the right to know who has accessed the electronic medical record or the right to incorporate data or block access to the same record. However, it is in the area of data processing for research that changes of particular importance are introduced, especially the construction of a novel governance structure aimed at ensuring that data can be used without infringing the rights and interests of patients or citizens.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

El pasado día 5 de marzo de 2025 se publicó finalmente en el Diario Oficial de la UE el Reglamento para el Espacio Europeo de Datos de Salud (REEDS), una norma destinada a mejorar la regulación de los datos electrónicos de salud en el ámbito de la UE. Su aprobación traerá consecuencias de gran calado tanto a nivel asistencial como en lo que se refiere al uso secundario de datos para investigación e innovación, por ejemplo. Con ello se pretende suplir algunas de las carencias que muestra el actual marco normativo, así como impulsar algunas de las previsiones que ya existen, pero no han obtenido la aplicación esperada. Es importante destacar que el REEDS no está llamado a reemplazar, sino a complementar lo dispuesto en otras normas ya existentes, tanto a nivel nacional como internacional. De hecho, deberán adoptarse interpretaciones compatibles con el Reglamento General de Protección de Datos, de 2016 (RGPD), la Ley de Gobernanza de Datos, el Reglamento de Productos Sanitarios, etc, de modo que uno no debería pensar que todo lo que ahora mismo se halla en vigor vaya a dejar de estarlo sólo por la aprobación de esta norma.

En este artículo vamos a intentar mostrar algunas de las principales medidas incluidas en el REEDS. Con tal fin, dividiremos el texto en dos partes, la primera destinada al uso de los datos en atención sanitaria y la segunda dirigida al uso secundario de datos. Permítasenos avisar al lector de que mucho de lo que podrá leer aquí será, necesariamente, una versión simplificada de todo lo que contiene el texto normativo. Así tendrá que ser, por motivos de espacio. Creemos, con todo, que hemos sido capaces de incluir aquí lo más relevante del REEDS. Esperemos que esto sirva para acercarnos a todos un poco más a esta herramienta.

## Uso de los datos en la asistencia sanitaria

### *Los datos electrónicos de salud*

El capítulo II del REEDS es el que regula el uso de los datos electrónicos de salud para fines asistenciales. No todo tipo de datos, en realidad, sino especialmente los que figuran en su artículo 5 y a los que el documento denomina “categorías prioritarias de datos personales de salud electrónicos<sup>2</sup>, entre los que se encuentran: (a) resúmenes de pacientes; (b) recetas electrónicas; (c) dispensaciones electrónicas; (d) estudios de imagen médica e informes de imagen relacionados; (e) resultados de pruebas médicas, incluidos resultados de laboratorio y otros resultados diagnósticos e informes relacionados; (f) informes de alta. El Anexo I, a su vez, proporciona mayor detalle sobre las características principales de cada una de estas categorías. Pues bien, respecto a estos datos, principalmente, el REEDS establece una serie de derechos nuevos, que analizaremos a continuación, a la par que introduce modificaciones significativas en otros, como el derecho de acceso o de portabilidad.

### *Derecho de acceso*

El derecho de acceso en el ámbito de la UE jugaba ya un papel importante en la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. De hecho, sus artículos 4.2.f) y 5.d) señalaban que el Estado miembro en el que se debía proporcionar la atención sanitaria y el Estado miembro en el que residiera el sujeto deberían garantizar que «los pacientes que deseen recibir o reciban asistencia sanitaria transfronteriza tengan acceso o dispongan al menos de una copia de su historial médico

de conformidad con las medidas nacionales de aplicación de las disposiciones de la Unión en materia de protección de datos personales y con sujeción a las mismas»<sup>4</sup>. Por tanto, al menos en teoría la Directiva ya incluía el deber de generar y actualizar un historial médico del paciente, así como la obligación de poner a disposición de la persona interesada una copia de dicho historial médico (que incluya algo más que datos personales), aunque no necesariamente de forma gratuita. No obstante, la aplicación de la Directiva ha sido sumamente dispar entre los Estados miembros, hasta el punto de que en general se podría tildar de fracaso en lo que se refiere al acceso a las historias clínicas, sin ir más lejos. De otro lado, incluso en el ámbito de un mismo país, se han producido demoras en el acceso a las historias clínicas, que a veces se siguen proporcionando en papel, o como documentos escaneados.

Teniendo esto presente, el REEDS surge con la vocación de ofrecer a las personas físicas un modo más eficaz de acceder a sus propios datos sanitarios electrónicos personales, ya sean el propio interesado o sus representantes legales. Su artículo 3 dispone explícitamente que tienen derecho a acceder de forma gratuita e inmediata, respetando la viabilidad tecnológica, a las categorías prioritarias definidas de datos personales de salud electrónicos, que hemos descrito en el apartado precedente, a través de un servicio de acceso a datos de salud electrónicos. Y esto con independencia de dónde se procese, del tipo de proveedor de asistencia sanitaria, de las fuentes de datos o del país de afiliación del paciente. Por tanto, en principio un sanitario finlandés deberá poder acceder a las categorías de datos citados desde su país, si un paciente se lo demanda. Asimismo, el paciente tendrá la posibilidad de delegar en un representante el ejercicio del derecho. Y esto de forma inequívocamente gratuita, frente a lo que estipula el artículo 15 del RGPD, que introduce algunos casos en los que es posible trasladar algún tipo de coste al interesado.

#### *El derecho de portabilidad*

El derecho de portabilidad va más allá del acceso a los datos de un paciente, ya que implica la posibilidad de transferir sus datos a otro responsable en un formato electrónico. Por desgracia, hasta ahora esto ha sido muy difícil de lograr, no sólo por las limitaciones técnicas, sino también por las deficiencias del marco jurídico actual<sup>8</sup>.

El REEDS pretende superarlas declarando que el derecho de portabilidad se ejercerá sobre todo tipo de datos, sin que importe cómo se hayan recogido o quién los haya facilitado al responsable, o si este los ha inferido, o el fundamento jurídico del tratamiento, o de la condición del responsable del tratamiento como organización pública o privada. Y se ejercerá también con independencia del Estado miembro en el que se traten dichos datos, el tipo de prestador de asistencia sanitaria, las fuentes de datos o el Estado miembro de afiliación de la persona física<sup>9</sup>. A partir de esta visión, el articulado del REED

se centra, en primer lugar, en asegurar la creación de estándares en cuanto a los formatos de los diferentes sistemas, de tal manera que pueda garantizarse efectivamente su interoperabilidad. Esta es una cuestión absolutamente esencial, por cuanto si los lenguajes no son mutuamente compatibles, es imposible garantizar la portabilidad. Para hacer viable el sistema, y en contraste con la falta de concreción del RGPD sobre la cuestión de la interoperabilidad, la REEDS impone explícitamente a los fabricantes y a los importadores de sistemas de HCE la obligación de garantizar su interoperabilidad, siendo este uno de los requisitos esenciales de los sistemas de HCE que figuran en su anexo II. Su articulado encomienda a la Comisión Europea el mandato de desarrollar especificaciones técnicas al respecto. Estas previsiones se extienden en el REEDS a las aplicaciones de bienestar que intercambien información con los sistemas de HCE, a través de una declaración voluntaria de conformidad con los requisitos del anexo II que se incluirá en el etiquetado. Por fin, hay que subrayar que el derecho de portabilidad incluido en el REEDS parece extenderse a todos los datos sanitarios, no sólo a los personales.

#### *Otros derechos: derecho de los pacientes a incluir datos en la HCE, a conocer quién ha accedido a ella, o a restringir el acceso a su HCE*

El REEDS también crea nuevos derechos, que se podrán ejercer en el marco de las estructuras descritas por este mismo Reglamento. Entre ellos se cuenta, en primer lugar, el derecho de los pacientes o sus representantes a introducir datos en su historia clínica electrónica. Esto constituye una novedad palmaria, que tiene claras consecuencias positivas, en cuanto que le permitirá al paciente dotarse de un mayor control sobre su historial, aportando datos que pueden ser importantes para él, pero también podría crear problemas serios, dada la posible falta de calidad de esos datos. En consecuencia, será necesario que la HCE muestre qué parte de los datos ha sido añadido por el paciente o sus representantes. Este derecho, no obstante, no incluye la posibilidad de modificar los datos introducidos en la HCE por los profesionales sanitarios.

El segundo derecho de nueva creación es el que permitirá a los pacientes restringir el acceso de los profesionales de la salud y los prestadores de asistencia sanitaria a la totalidad o parte de sus datos personales de salud electrónicos. Obviamente, este es un derecho que de un lado refuerza considerablemente su derecho a la autodeterminación informativa, dotándole de un poder que ahora mismo no posee, pero, de otro, puede acarrearle consecuencias negativas. De ahí que el REEDS estipule que cuando las personas ejerzan este derecho, se les informará de que la restricción del acceso puede repercutir en la calidad de la prestación de la asistencia sanitaria que se les preste. En todo caso, tal negativa perdería efecto en caso de que una emergencia vital hiciera necesario acceder a estos datos para el profesional sanitario.

## La cuestión del uso secundario de datos

*Introducción: la filosofía de fondo del REEDS en torno al uso secundario de datos de salud*

Explicado ya lo esencial acerca de los cambios en el uso de los datos para fines clínico, hora es ya de abordar la cuestión de su uso secundario para fines de particular importancia en las sociedades actuales, como, por ejemplo, “la investigación, la innovación, la formulación de políticas, la preparación y respuesta ante las amenazas para la salud, incluidas la prevención y respuesta ante futuras pandemias, la seguridad de los pacientes, la medicina personalizada, las estadísticas oficiales o las actividades de regulación” (Considerando 1). Pues bien, en torno a este tema conviene comenzar destacando el artículo 53 del REEDS, y, en particular, su letra e), que es la que incluye entre tales fines “la investigación científica relacionada con el sector sanitario o asistencial que contribuya a la salud pública o a la evaluación de tecnologías sanitarias o que procure niveles elevados de calidad y seguridad de la asistencia sanitaria, de los medicamentos o de los productos sanitarios, con el objetivo de beneficiar a los usuarios finales, como los pacientes, los profesionales sanitarios y los administradores sanitarios, incluidas: i) las actividades de desarrollo e innovación para productos o servicios; ii) el entrenamiento, la prueba y la evaluación de algoritmos, también con respecto a productos sanitarios, productos sanitarios para diagnóstico in vitro, sistemas de IA y aplicaciones sanitarias digitales”.

Como cabe apreciar, la intención del REEDS está clara: poner a disposición de quien desee acometer los objetivos de investigación e innovación citados en este artículo todos los datos necesarios al efecto. Ahora bien, ¿cómo se articulará esta intención? ¿De qué datos estamos hablando? ¿Cuál será el papel del ciudadano/paciente? ¿Cómo se sufragará todo esto? En los siguientes apartados intentaremos responder a estas preguntas.

*Los datos y sus titulares. ¿De qué datos estamos hablando? Catalogando los datos existentes*

Empecemos por lo esencial. El REEDS tiene como objeto los “datos sanitarios electrónicos”. Este es un concepto amplísimo, en tanto que abarca los datos relativos a la salud y los datos genéticos, tal como se definen en el Reglamento (UE) 2016/679 (RGPD), pero también los datos relativos a factores determinantes de la salud, o los datos tratados en relación con la prestación de servicios sanitarios, que se traten en formato electrónico, como señala el artículo 51. También los “datos sanitarios electrónicos no personales”, esto es, los relativos a datos sanitarios y genéticos en formato electrónico, que hayan sido anonimizados de manera que ya no se relacionen con una persona natural identificada o identificable, así como los datos que nunca se hayan relacionado con un sujeto de datos, esto es, los datos anónimos en sentido estricto. El REEDS aclara, en todo caso, que, siguiendo el

principio de minimización de datos del RGPD, en general sólo se permitirá el acceso a los datos personales cuando la investigación no pueda desarrollarse con datos anonimizados. E, incluso en este caso, será necesario pseudonimizar los datos previamente.

Dichos datos, a su vez, han de estar en poder de un tenedor de datos, esto es, toda persona física o jurídica, autoridad pública, agencia u otro organismo del sector de la asistencia sanitaria o el asistencial, que tengan el derecho o la obligación, de conformidad con el Derecho de la Unión o nacional aplicable y en su calidad de responsable o corresponsable del tratamiento, de tratar datos de salud electrónicos personales, o la capacidad de poner a disposición datos de salud electrónicos no personales mediante el control del diseño técnico de un producto y de los servicios conexos. Se trata, por tanto, de una categoría amplísima, que incluye de hecho a todos aquellos agentes que operen en el sector de la salud bajo cuyo control se encuentran grandes bases de datos de salud o genéticos, salvo (artículo 50.1 (b)) los investigadores individuales, las personas naturales y las microempresas, salvo que los Estados miembros decidan lo contrario a través de su normativa nacional (art. 50.2).

Pues bien, todos estos tenedores de datos tendrán, en primer lugar, la obligación de declarar la existencia de las bases de datos que se encuentren bajo su control. De esta forma, se hará posible la creación de un catálogo de conjuntos de datos disponibles en la UE y evaluar su posible utilidad para una acción concreta. Con ello conseguiremos obtener, por primera vez, información precisa sobre las bases de datos y sus características esenciales, de tal modo que sea posible optimizar su uso para fines de investigación e innovación por parte de los usuarios de datos.

*La articulación del sistema. Usuarios de datos y Organismos de Acceso*

A partir del conocimiento de la existencia de esos datos, cualquier usuario podrá acceder libremente a ellos en aras de lograr alguno de los fines previstos en el artículo antes citado. Es importante subrayar que estos usuarios pueden ser personas o empresas radicadas en la UE o no. No hay nada en el REEDS que permita concluir que se limita el acceso a los datos a las empresas o personas externas a la UE, siempre que obtengan las autorizaciones administrativas que el Reglamento impone. Es, de hecho, importante remarcar que tanto usuarios de datos como tenedores de datos pueden ser entes públicos o empresas privadas, personas jurídicas o personas naturales, trabajando en su propio beneficio o por encargo de un tercero de carácter público, sin que todo ello implique diferencias relevantes, más allá de las que afectan a algunas de las finalidades previstas en el artículo 53, que exploraremos más adelante, o los matices que cabe hallar en torno a la figura de la autoexclusión u opt-out, también a analizar en otro apartado de este Informe<sup>14</sup>.

Ahora bien, el acceso a los datos no será directo, sino a través de una figura que ha sido creada especialmente para servir como garante de todo el proceso: los Organismos de Acceso a los Datos (OAs). Estas entidades, de naturaleza eminentemente administrativa, desempeñarán un papel crucial en la supervisión y facilitación del acceso a los datos electrónicos en los Estados miembros que dependan de ellos, así como en la consecución de una aplicación coherente del REEDS. El artículo 55 y ss del Reglamento son los encargados de regular los OAs. En ellos se define que habrá al menos un Organismo de Acceso en cada Estado miembro, sin que se descarte que pueda haber más y tendrán carácter de organismos públicos. Su composición puede variar sustancialmente de unos casos a otros. En algunos casos serán organismos ya existentes que pasen a actuar como tales, mientras que en otros se crearán *ex novo*.

### El proceso: los permisos de datos

Una vez definidos ya sus principales actores, podemos describir cuál será el procedimiento de acceso a los datos. En general, este se articulará en torno a una herramienta clave, el permiso de datos, que está regulada en el artículo 67 del REEDS. El procedimiento de acceso comienza cuando un usuario solicita uno de estos permisos, proporcionando a los organismos de acceso a los datos sanitarios varios elementos de información que los ayuden a evaluar la solicitud y decidir si el solicitante puede recibirlo, incluyendo: la base jurídica que avala su acceso a los datos (ejercicio de una misión de interés público asignada por ley o interés legítimo), los fines para los que se utilizarían los datos, la descripción de los datos necesarios y las posibles fuentes de datos, una descripción de las herramientas necesarias para tratar los datos, así como las características del entorno seguro que se necesitan, el periodo durante el que se tratarán los datos en ese entorno, las garantías previstas para asegurar que no haya un mal uso de los datos y para proteger los derechos e intereses de las personas asociadas a los datos, etc. En el caso de que se pidan datos sujetos a un *opt out*, también deberán aducir la razón por la que se necesiten esos datos de manera insoslayable.

Cuando se solicite el acceso a los datos personales en formato pseudonimizado, el solicitante de datos deberá explicar por qué es necesario y por qué los datos anonimizados no serían suficientes. También deberá incluir una descripción del modo en que el tratamiento cumpliría la legislación nacional y de la Unión aplicable en materia de protección de datos y privacidad. A su vez, podrá solicitarse una evaluación ética con arreglo al Derecho nacional. En el caso de nuestro país, esto implicaría, en la práctica, una evaluación previa de un comité de ética de la investigación, que deberá ser un comité de ética de la investigación con medicamentos y productos sanitarios (CEIm) si el sistema que se pretende desarrollar o entrenar gracias al acceso a los datos es un producto sanitario.

Los organismos de acceso a los datos sanitarios y, en su caso, los tenedores de datos, deberán ayudar a los usuarios de datos en la selección de los conjuntos de datos o fuentes de datos adecuados para la finalidad prevista del uso secundario. El organismo de acceso correspondiente evaluará la solicitud y si la considera pertinente otorgará al solicitante un permiso de datos en un plazo de tres meses a partir de la recepción de la solicitud, extensible a seis.

Una vez presentada la solicitud, los organismos de acceso a los datos decidirán conceder el acceso a los datos sanitarios electrónicos en función de si se cumplen o no una serie de criterios acumulativos (apartado 1 del artículo 68 del REEDS). Caso de que se conceda, el tratamiento deberá tener lugar, en general, en espacios seguros, en los que se garantice que no se incumple lo estipulado por el propio REEDS. La duración del permiso de datos será exclusivamente la duración necesaria para cumplir con los fines solicitados, el cual no deberá exceder los diez años. Esta duración puede ser extendida una vez, a solicitud del usuario de los datos de salud, basándose en argumentos y documentos que justifiquen esta extensión presentados, un mes antes de la expiración del permiso de datos, por un período que no puede exceder los diez años. El organismo de acceso a los datos sanitarios podrá cobrar tasas crecientes para reflejar los costes y riesgos de almacenar los datos sanitarios electrónicos durante un periodo de tiempo más largo que el periodo inicial. También podrá, a fin de reducir dichos costes y tasas, proponer al usuario de los datos sanitarios que almacene el conjunto de datos en un sistema de almacenamiento con capacidades reducidas.

Existe un procedimiento acelerado que se activará para los organismos del sector público y las instituciones, órganos y organismos de la Unión con un mandato legal en el ámbito de la salud pública si el tratamiento de los datos debe llevarse a cabo para los fines previstos en el artículo 53, apartado 1, letras a), b) y c). En virtud de este procedimiento acelerado, los organismos de acceso expedirán o denegarán un permiso de datos en un plazo de dos meses a partir de la recepción de una solicitud de acceso a datos completa. Podrán ampliar el plazo de respuesta a una solicitud de acceso a datos en un mes adicional cuando sea necesario (su artículo 68.6).

Por fin, conviene destacar que, si el usuario de datos considera que puede alcanzar los objetivos de su investigación a través de datos anonimizados, puede sustituir el largo proceso de obtención de un permiso de datos formulando una solicitud directa de información en formato estadístico anonimizado, siguiendo lo previsto en el artículo 69 del REEDS.

*El papel del paciente. El derecho de auto exclusión u opt out.*

De cara a preservar la autonomía del paciente el REEDS dota a este de un derecho a optar por no participar, o derecho de autoexclusión, recogido en su artículo 71, apartado 1.

En su virtud, las personas podrán negarse a que se otorguen permisos que incluyan sus datos personales para los fines previstos. El REEDS especifica que serán los organismos de acceso de cada Estado miembro los que establezcan un mecanismo de exclusión voluntaria accesible y fácilmente comprensible, mediante el cual se ofrecerá a las personas físicas la posibilidad de manifestar explícitamente su voluntad a tal efecto. Será también imperativo proporcionar a las personas físicas información suficiente y completa sobre este derecho, incluyendo sus beneficios y desventajas. Las personas físicas no estarán obligadas a dar ninguna razón para optar por no participar y deberían tener la posibilidad de reconsiderar su elección en cualquier momento. Sin embargo, para ciertos propósitos con un fuerte vínculo con el interés público, se prevé la posibilidad de que los Estados miembros establezcan, en función de su contexto nacional, un mecanismo para proporcionar acceso a los datos de las personas naturales que hayan ejercido el derecho de exclusión, para garantizar que se puedan poner a disposición conjuntos de datos completos en esas situaciones. La normativa contempla este supuesto si se dan tres condiciones acumulativas descritas en su artículo 71.4, básicamente que la investigación la realice una entidad pública, que los datos no puedan obtenerse por medios alternativos de manera oportuna y eficaz en condiciones equivalentes y que el usuario de datos justifique la necesidad de su tratamiento.

#### *¿Una mejora significativa?*

Una cuestión que merece la pena analizar es si, o de qué forma, el REEDS mejora nuestra normativa nacional en torno al uso secundario de datos. La respuesta aquí debería ser que, efectivamente, lo mejora, pero menos que en otros países, en los que este uso todavía se basa exclusivamente en el consentimiento, porque aquí nuestra normativa nacional ya nos había dado ciertas posibilidades, a través de la Disposición Adicional Decimoséptima de la LOPDyGDD.

El cambio más importante es que el EEDS permitirá resolver definitivamente el problema que implica la obligación que impone el artículo 2(d)1º de la DA17 de la LOPD y GDD, esto es, que, cuando los datos se quieran utilizar sin el consentimiento de los pacientes, concurra “una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación”. Esta condición ha creado muchos problemas, porque no es fácil asegurar esa separación en la práctica. En el marco trazado por el REEDS, es obvio que esta separación existirá, ya que los usuarios de datos accederán a una información ya seudonimizada, sin que en ningún momento traten los datos personales identificativos. Por tanto, el EEDS facilitará las cosas en estos términos.

Obviamente, hay que tener presente que este sistema introducido por el EEDS, como ya hemos señalado

anteriormente no supone sino una alternativa al sistema actual, sino en todo caso un complemento. Esto quiere decir que podrá seguir realizándose investigación basada en el uso secundario de datos con el consentimiento de los interesados. Y en algunos casos será muy pertinente, sobre todo si la investigación no puede realizarse con datos seudonimizados.

#### **Conclusión**

En definitiva, lo que dicta el REEDS es un sistema que, en general, permite que se puedan utilizar los datos de salud de los individuos, siempre pseudonimizados, salvo que estos digan lo contrario a través de los mecanismos creados al efecto, y siempre que no concurran en las excepciones anteriormente definidas. Gracias a esta nueva norma, el consentimiento no será ya la base legal fundamental para el tratamiento de datos de investigación. Por supuesto, esto facilitará el acceso a datos para la investigación y la salud pública. Se accederá a una mayor cantidad de datos de manera más ágil, fundamental para fines científicos y estadísticos.

También mejorará la eficiencia en los proyectos de investigación y reducirá la carga para los responsables del tratamiento de datos, ya que no tendrán que recolectar activamente el consentimiento de cada individuo o sufrir el bloque de los que no quieren otorgarlo. Con el REEDS, ello requerirá que los ciudadanos sean quienes tomen la iniciativa para manifestar el deseo de que no se utilicen sus datos de salud. El grado en el que se acogerán a él dependerá, obviamente de varios factores. Sobre todo, dependerá de que estén adecuadamente informados sobre este derecho. Aunque, en la práctica, no todos cuenten con el mismo nivel de conocimiento ni de acceso a la información sobre sus derechos, ni estén al tanto de la repercusión del uso secundario de sus datos.

#### **Declaración de autoría**

Iñigo de Miguel Beriain concibió el artículo y redactó su primer borrador. Mónica Loyo Menoyo revisó el borrador, añadió notas y lo adecuó a los requerimientos de la revista. Todos los autores aprobaron la versión final. Iñigo de Miguel Beriain es el responsable del artículo.

#### **Financiación**

Esta publicación se ha realizado en el marco del Grupo de Investigación del Sistema Universitario Vasco en Ciencias Sociales y Jurídicas aplicadas a las Nuevas Tecnologías (GI CISJANT, ref. IT1541-22), y del proyecto «GODAS: Gobernanza de los usos secundarios de datos de salud y genéticos en espacios compartidos» (PID2022-1371400B-I00) concedido por la Agencia Estatal de Investigación española.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno.

## Bibliografía

1. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) Disponible en <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>
2. Reglamento (UE) 2022/868 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de mayo de 2022 relativo a la gobernanza europea de datos y por el que se modifica el Reglamento (UE) 2018/1724 (Reglamento de Gobernanza de Datos). Disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0868>
3. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) nº 178/2002 y el Reglamento (CE) nº 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2017-80916>
4. DI FEDERICO, Giacomo, From Dusk Till Dawn. The Case of FT v DW and the Right to Access Electronic Medical Records in Light of the Future European Health Data Space Regulation. *European Papers-A Journal on Law and Integration* nº2, 2024, p. 463-77.
5. KOTSARELI, Kalliopi; TSACHOURIDIS, Petros, European Health Data Space: A New Era in EU Health. *HAPSc Policy Briefs Series vol.4, nº2,*, 2023, p. 91-6.
6. DI FEDERICO, Giacomo, From Dusk Till Dawn. The Case of FT v DW and the Right to Access Electronic Medical Records in Light of the Future European Health Data Space Regulation. *European Papers-A Journal on Law and Integration*, 2024 (2), p. 463-77.
7. BORGOGNO, Oscar; COLANGELO, Giuseppe, Data sharing and interoperability: Fostering innovation and competition through APIs. *Computer Law & Security Review*, 2019, 35 (5), p. 105314.
8. DE HERT, Paul, et al., The right to data portability in the GDPR: Towards user-centric interoperability of digital services. *Computer Law & Security Review*. 2018, 34 (2) p. 193-203.
9. JORQUI AZOFRA, María, El derecho a la portabilidad de los datos en el Espacio Europeo de Datos Sanitarios, en GIL MEMBRADO, Cristina y LUQUIN BERGARECHE, Raquel, *Salud Digital, Aplicaciones móviles, telemedicina y chatbots*. Dykinson, 2024, pp. 183-232
10. LI, Wenkai; QUINN, Paul, The European Health Data Space: An expanded right to data portability? *Computer Law & Security Review* v2024 (52), p. 105913
11. GALLEGO RIESTRA, Sergio; RIAÑO GALÁN, Isolina, ¿Tiene el paciente derecho a saber quiénes y por qué han accedido a su historia clínica? *Revista Derecho y salud*, 2012(22), p. 85-95.
12. RECUERO, Mikel, El Espacio Europeo de Datos de Salud: retos y oportunidades para la protección de datos de carácter personal, en BUENO DE MATA, Federico (dir.) / GONZÁLEZ PULIDO, Irene (coord.), *Fodertics 10.0: estudios sobre derecho digital*, Comares, Granada, 2022, pp. 389
13. DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo, El uso de datos de salud para investigación biomédica a la luz de la Propuesta del Parlamento Europeo y del Consejo sobre el Espacio Europeo de Datos Sanitarios, *Revista Jurídica de Castilla y León*, 2023 (60), pp. 7 ss.
14. NAVAS NAVARRO, Susana, Datos sanitarios electrónicos: el espacio europeo de datos sanitarios, *Reus*, 2023.
15. RECUERO LINARES, Mikel El uso secundario de datos de salud electrónicos: el futuro Reglamento del Espacio Europeo de Datos de Salud y su interacción con la protección de datos personales, *InDret* 2024 (2) ,pp. 525-51.
16. DE MIGUEL BERIAIN, Iñigo, El uso de datos de salud para investigación biomédica a la luz de la Propuesta del Parlamento Europeo y del Consejo sobre el Espacio Europeo de Datos Sanitarios, *Revista Jurídica de Castilla y León* 2023 (60), pp. 7 ss.

# ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2025;122(1):54



## Revisores, año 2024

Begiratzaileak. 2024

2024 reviewers

La Junta de Gobierno de la Academia y el Comité de Redacción de 'La Gaceta' agradecen la eficaz y desinteresada colaboración en la evaluación de manuscritos presentados a la 'Gaceta Médica de Bilbao' (Gac Med Bilbao.) y las sugerencias para mejorar la revista.

- Carmelo Aguirre Gómez
- Andrés Álvarez Campo
- Enrique Aramburu Araluce
- Irune Cachorro San Pedro
- Mikel Celorrio Reta
- Francisco Luis Dehesa Santisteban
- Anton Erkoreka Barrena
- Naiara Fernández Gutiérrez
- Ricardo Franco Vicario
- Estepan Imanol Gainza Jauregui
- Íñigo García Kamiruaga
- Juan Ignacio Goiria Ormazabal
- Juan Gondra Rezola
- Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma
- Juan Carlos Ibáñez de Maeztu Añón
- Ramón Juste Jordán
- Alain Laskibar Asua
- José Manuel Llamazares Medrano
- Rafael Martínez Jordá
- Alberto Martínez Ruiz
- Julen Ocharan Corcuera
- Miren Agurtzane Ortiz Jauregi
- Humberto Portilla Quattrociocchi
- Alejandro de la Serna Rama
- Judith Silva Alonso
- Elena Suárez González
- Miren Elixabete Undabeitia Pérez de Mezquia
- Juan José Zarranz Imirizaldu

*Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

# CARTA AL DIRECTOR



Gac Med Bilbao. 2025;122(1):55-56

## Centenario de Luis Martín-Santos, el hombre eclipsado por una novela

Gorrotxategi-Gorrotxategi Pedro<sup>a</sup>

(a) *Pediatra. Miembro de Eusko-Ikastuntza y de la Sociedad Bascongada de los Amigos del País.*

### Introducción

Una de las ideas que recogí del profesor José Luis Munoa Roiz era que la figura de Martín-Santos había sido ocultada por el éxito de su novela *Tiempo de silencio*. En su opinión “Martín-Santos era un autor enmascarado por un libro. A lo sumo, toda la información personal se reducía a los escuetos datos que la editorial reseñaba en las solapas de la cubierta de *Tiempo de silencio*”.

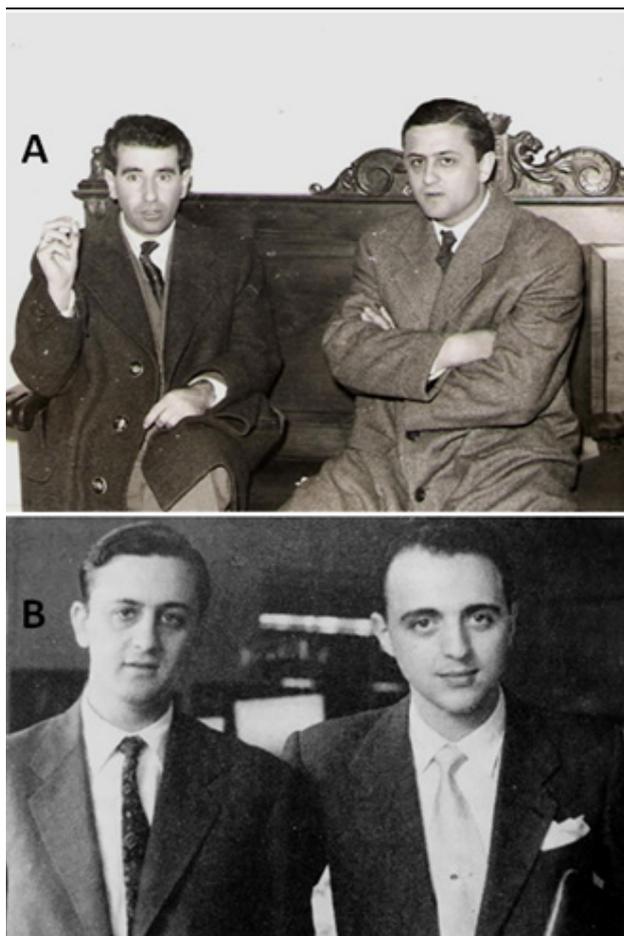
Al cumplir 100 años de su nacimiento, el 11 de noviembre de 1924, es obligado recordar a este médico, novelista, intelectual y político guipuzcoano al que su prematura muerte, en un accidente de automóvil, le privó de desarrollar una trayectoria humana y profesional que tan brillantemente había iniciado.

Su formación médica se realiza en Salamanca. Tras la licenciatura, se desplazó a Madrid, con la idea inicial, impulsado por su padre, de realizar cirugía y de ahí su primera publicación sobre técnicas quirúrgicas digestivas en el laboratorio de cirugía experimental, que se reflejarían posteriormente en su novela *Tiempo de silencio*.

Pero, por su interés por el conocimiento humano, sumado a la influencia de su compañero Félix Letemendía, también donostiarra y con el que convivía en Madrid, abandonó la cirugía y pasó a formarse en Psiquiatría en el Departamento del profesor López Ibor a partir de 1948. Bajo el magisterio de Pedro Laín Entralgo elaboró su tesis doctoral en la que realizaba un estudio acerca de la forma en la que se ha abordado la enfermedad a través de la historia, analizando, más especialmente las contribuciones de Dilthey y Jaspers<sup>1</sup>.

En el departamento de Psiquiatría coincidió con Carlos Castilla del Pino. Ambos tuvieron un deseo de ser docentes, presentándose a las oposiciones a Cátedras de Psiquiatría, que ninguno de los dos obtuvo. Se reincorporó a la vida donostiarra tras conseguir la plaza de director del Hospital Psiquiátrico Provincial de Guipúzcoa en 1951. En aquellos años, colaboró con Juan Antonio Vallejo-Nájera, hijo del Catedrático y militar Antonio Vallejo-Nájera, en la redacción de una ponencia sobre psiquiatría experimental<sup>2</sup>, que fue presentada en el Congreso de Psiquiatría de Salamanca de 1957 (figura 1). Los temas psiquiátricos abordados en sus estudios fueron, principalmente, la esquizofrenia y el alcoholismo, las patologías más prevalentes en aquellos años. Un estudio sobre la contribución de la obra de Martín-Santos a la psiquiatría ha sido realizado por su hija Rocío, también psiquiatra<sup>3</sup>.

En el año 1958 tiene lugar su detención más prolongada, en el marco de una caída general del Partido Socialista (PSOE). Son detenidos en San Sebastián, el también psiquiatra, Vicente Urcola y su amigo Joaquín Pradera y en el resto del Estado, hasta un total de 51 personas muy notorias, por lo que hubo una gran repercusión internacional con protestas de sindicatos, organizaciones europeas y prensa. Incluso, a nivel local, unos cincuenta médicos se dirigieron a los poderes públicos pidiendo que sus colegas, los doctores Martín-Santos y Urcola, fueran inmediatamente juzgados, si había lugar a esto, conforme a la ley (no se podía hacer una petición en otro tono en aquellos tiempos).



**Figura 1.** Luis Martín-Santos. (A) junto a Carlos Castilla del Pino y (B) junto a Juan Antonio Vallejo Nájera.

Luis Martín-Santos llegó a ocupar un puesto en la Comisión Ejecutiva del PSOE, dejando, el 16 de junio de 1960, dicha responsabilidad<sup>4</sup>.

Entre los años 60 y 62, tiene una participación importante en la vida cultural de San Sebastián y Guipúzcoa. Dos entidades culturales, una donostiarra y otra guipuzcoana contaron con su participación. En la primera, la Asociación Artística de Guipúzcoa, se realizaban conferencias seguidas de debate público que atraía a la juventud donostiarra y en la segunda la Academia Errante, se reunían intelectuales de diversas ideas políticas y reflexionaban sobre temas relacionados con la cultura como “La generación del 98”, “Análisis de la figura de Lope de Aguirre” o un “Homenaje a Barandiarán”, entre otros.

El año 1962 es el de la publicación de *Tiempo de silencio* que le dio a conocer como novelista teniendo un gran éxito. Inmediatamente fue traducido tanto al francés como al inglés lo que consiguió una gran difusión de la novela. Prueba de ello, lo tenemos en la entrevista que le realizó la hispanista norteamericana Janet Winecoff Díaz en 1962, publicada en la revista *Hispania* y en la que ya apuntaba que tenía proyectadas para el futuro varias obras de tipo destructivo<sup>5</sup>. Parece que está anunciando la novela *Tiempo de destrucción*, que quedó inconclusa.

A modo de resumen final, se podría decir que la trayectoria vital del Dr. Luis Martín-Santos tiene cuatro etapas. La primera científica y psiquiátrica de 1949 a 1957. La segunda política de 1958 a 1960. Un factor destacado en la disminución de su actividad psiquiátrica pudo ser que su participación política en el PSOE le cerraba las puertas al desarrollo profesional en la dictadura. La tercera etapa se podría calificar como cultural. Era una forma de fomentar el pensamiento crítico y la concienciación de la población ante las injusticias desde el ámbito cultural. La cuarta fue eminentemente literaria.

*Tiempo de silencio* supuso un espaldarazo a su carrera como novelista con una gran repercusión internacional. Aunque se presenta de forma esquemática su trayectoria vital, unas y otras facetas se imbrican de una forma compleja. ¿Cómo hubiera sido su trayectoria a partir de este momento? No lo podemos saber. Cuando falleció tenía tan solo 39 años y su devenir vital y profesional estaba abierto a muchas posibilidades.

### Bibliografía

1. Martín-Santos L, Dilthey, Jaspers y la comprensión del enfermo mental. Madrid: Paz Montalvo; 1955. 311 p.
2. Martín-Santos L, Vallejo-Nagera JA. La Psiquiatría experimental. Congreso Nacional de Neuropsiquiatría: ponencias, Salamanca, Imprenta José Luis Cosano, 1957, pp. 85-135
3. Martín-Santos R. Luis Martín-Santos and his contribution to psychiatry. *History of psychiatry* 1995;6:253-263.
4. Gorrotxategi Gorrotxategi P. Luis Martín-Santos. Historia de un compromiso. Donostia-San Sebastián: Fundación social y cultural Kutxa; 1995. 457 p.
5. Díaz J. W. Luis Martín Santos and the Contemporary Spanish Novel. *Hispania*, 1968; 51 (2): 232-238.



1895ean sortua / Fundada en 1895

## BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO



Diziplina anitzeko erakunde aske, independente eta multiprofesionala da Akademia, Osasun Zientzietako hainbat profesionalak osaturikoa: **Biologia, Farmazia, Medikuntza, Odontologia eta Albaitaritza.**

**Bilboko Aldizkari Medikoaren** editorea da, Espainiako aldizkari biosanitarioetan lehena.

**125 urteko** historian zehar, Akademiak garapen sozio-sanitario handiko lan ugari garatu ditu eta horietatik onuradun nagusiak Euskadiko herritarrak izan dira. Denbora horretan, Euskal Herriko medikuntza eta osasun zientzietako kide nabarmenenak bildu ditu.

### Ez al zara akademikoa oraindik?



### Nola izan Akademiako kide?

Sar zaitetz <http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/> helbidean eta onarpen eskaerarako inprimaki labur bat bete besterik ez duzu, ondoren Gobernu Batzordeak baloratuko duena.

Tasen inguruan, Akademiaren parte hartzea **doakoa da ikasleentzat.** Akademiko osoen kuota 60 eurokoa da urtero.



Lersundi kalea, 9, 5  
48009 Bilbo, Bizkaia  
Tel.: +(34) 94 423 37 68  
E-mail: [academia@acmbilbao.org](mailto:academia@acmbilbao.org)  
<http://www.acmbilbao.org>

### Zer eskaintzen du Akademiak?

- Akademiak antolatutako zientzia jardueretarako sarbidea.
- **Ikasturtero antolatzen** diren etengabeko prestakuntzako jarduerak Biologia, Farmazia, Medikuntza, Odontologia eta Albaitaritzako alorretan.
- Katalunia eta Balear Uharteetako Medikuntza eta Osasun Zientzien Akademiaren **onura eta zerbitzuetarako sarbidea** [www.academia.cat](http://www.academia.cat)
- Ikerkuntzarako metodologia, bioestatistika, epidemiologia eta irakurketa kritikorako **laguntza eta aholkularitza.**
- Osakidetzaren bibliografia erreferentziako **datu-baseen kontsulta eskatzeko aukera**, Akademiarekin indarrean dagoen akordioaren arabera.
- **Gai zientifikoei buruzko zuzeneko kontsultak** egitea BMZako atal bakoitzeko buruarekin.
- **Akademiak urtero antolatzen dituen ekitaldi sozial, kultural eta instituzionalerako sarbidea:** Humanitateen Astea, Medikuntza Astea, ikasturteko inaugurazio eta itxiera ekitaldiak, José Carrasco doktorea – D. Máximo de Aguirre sariak, etab.
- Akademiaren **berezko bibliografiarako** sarbidea hemeroteca birtualaren bidez.
- BMZak erakundeekin, administrazio publikoekin, unibertsitateekin eta enpresekin dituen **berrogeita hamar hitzarmenetatik** ateratako abantailak.
- **“Gaceta Médica de Bilbao”** aldizkari zientifikoa ([www.gacetamedicabilbao.eus](http://www.gacetamedicabilbao.eus)), zure artikuluak argitaratu ahal izatea.
- Ehun urtetik gorako osasun zientzietako erakunde **multiprofesional** baten kidea izatea, Akademiak dituen erro eta historiarekin.





1895ean sortua / Fundada en 1895

## BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO



Una institución libre, independiente, pluridisciplinar y multiprofesional compuesta por profesionales de diversas ciencias de la salud: **Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria.**

Editora de la *Gaceta Médica de Bilbao*, decana de las revistas biosanitarias de España.

La Academia ha desarrollado a lo largo de sus **125 años** de historia una importante labor sociosanitaria de la que han sido principales beneficiarios los ciudadanos de Euskadi. En este tiempo ha aglutinado siempre en torno a sí a lo más granado de la medicina y de las ciencias de la salud del País Vasco.

## ¿Todavía no eres académico?



## ¿Cómo ingresar en la Academia?

Basta con acceder a la dirección <http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/> y rellenar un breve formulario con la solicitud de ingreso, que será valorada por la Junta de Gobierno.

En cuanto a las cuotas, la pertenencia a la Academia es **gratuita para los estudiantes**. La tarifa para los académicos de número es de 60 € al año.



C/ Lersundi, 9, 5.ª planta  
48009 Bilbao, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68

E-mail: [academia@acmbilbao.org](mailto:academia@acmbilbao.org)

<http://www.acmbilbao.org>

## ¿Qué ofrece?

- Acceder a las **actividades científicas** organizadas por la Academia.
- Formación continuada** acreditada de Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria, con actividades formativas en cada curso académico.
- Acceso a las prestaciones y servicios** de la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares. [www.academia.cat](http://www.academia.cat)
- Apoyo y asesoramiento** en metodología de la investigación, bioestadística, epidemiología y lectura crítica.
- Posibilidad de solicitar la **consulta de las bases de datos** de referencias bibliográficas de Osakidetza, en virtud del convenio en vigor con la Academia.
- Realizar consultas telemáticas directas** sobre aspectos científicos con los presidentes de cada sección de la ACMB.
- Acceso a los **actos sociales, culturales e institucionales** que organiza anualmente la Academia: Semana de Humanidades, Semana Médica, actos institucionales de inauguración y clausura del curso académico, premios Dr. José Carrasco – D. Máximo de Aguirre, etc.
- Acceso a la **bibliografía propia** de la Academia a través de su hemeroteca virtual.
- Disfrutar de las ventajas derivadas de los cerca de **medio centenar de convenios** que la ACMB mantiene con instituciones, administraciones públicas, universidades, sociedades y empresas.
- Publicar sus artículos** en la revista científica indexada *Gaceta Médica de Bilbao* ([www.gacetamedicabilbao.eus](http://www.gacetamedicabilbao.eus)), órgano de expresión de la ACMB.
- Pertenecer a una entidad **multiprofesional** de las ciencias de la salud centenaria, con la raigambre e historia de la Academia.

