

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. 120, No. 2. Abril-Junio 2023
120. Libur. 2. Zenb. 2023ko Apirila-Ekaina
Vol. 120, No. 2. April-June 2023

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



125 años
1895-2020
BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

www.acmbilbao.org

www.gacetamedicabilbao.eus

En buena ~ Compañía

Ayer, hoy y siempre

Con la mayor red privada
de centros, profesionales y
servicios de salud de Euskadi



900 81 81 50

Más historias en
buena compañía aquí

 **DIMQ**
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

Director

Agurtzane Ortiz Jauregui

Jefe 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
Carmen de la Hoz Torres
M.^a 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 Ibarguen

Alberto Martínez Ruiz
Teresa Morera Herreras
Julen Ocharan Corcuera
Guillermo Quindós Andrés
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Juan José Zarranz Imirizaldu
José Luis Neyro Bilbao

Junta de Gobierno (ACMB)

Presidente

Agurtzane Ortiz Jauregui

Vicepresidente Biología

M.^a Isabel Tejada Mínguez

Vicepresidente Farmacia

Juan Uriarte García-Borreguero

Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibarguen

Vicepresidente Odontología

Ana María García Arazosa

Vicepresidente Veterinaria

Ramón Juste Jordán

Secretario general

M.^a Luisa Arteagoitia González

Secretario de actas

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

Bibliotecario

Eduardo Areitio Cebrecos

Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

Jefe de redacción

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. E-mail: academia@acmbilbao.org

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: 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

Pedro Gamboa Setién

Análisis Clínicos

Paloma Liendo Arenaza

Anestesia y Reanimación

Alberto Martínez Ruiz

Anatomía Patológica

Rebeca Ruiz

Biología

Nieves Zabala Arriaga

Cardiología

Alain Laskibar Asua

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez San José

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vascul y Angiología

Ángel Barba Vélez

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz Cantera

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco Gay

Economía de la Salud

Joseba Vidorreta Gómez

Educación Médica

Jesús Manuel Morán Barrios

Emergencias y Medicina Crítica

Gontzal Tamayo Medel

Endocrinología

Yolanda García Álvarez

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo Pérez

Euskera y plurilingüismo

Agurtzane Ortiz Jauregi

Farmacia

Monike de Miguel

Gastroenterología

Maite Bravo Rodríguez (Gastro. Viz.)

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

Jóvenes-Residentes

Iñigo Arroyo Pérez

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

Ramón Barceló

Otorrinolaringología

Arantza Ibargutxi Álvarez

Pediatría

Jesús Rodríguez Ortiz

Psicosomática

Isabel Usobiaga Sayés

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones con Hispanoamérica

José Luis Neyro Bilbao

Relaciones Internacionales

Julen Ocharan

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Pública

Itziar Lanzeta

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Salud Mental

José Andrés Martín

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

Fernando Loidi Yurrita

Veterinaria

Medelin Ocejo Sianturu

SUMARIO

Gaceta Médica de Bilbao



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Vol. 120, No. 2. Abril-Junio 2023
120. Libur. 2. Zenb. 2023ko Apirila-Ekaina
Vol. 120, No. 2. April-June 2023

Editorial / Editorial / Editorial

Día Mundial del Riñón 2023
Giltzurrunaren Munduko Eguna 2023
World Kidney Day 2023
Ocharan-Corcuera Julen.57

Original breve / Jatorrizko laburra / Original brief

Experiencia de uso de MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en pacientes con insuficiencia hepática en el Hospital Universitario Cruces
Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteetan MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) erabiltzen esperientzia.
Experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in patients with liver failure at Cruces University Hospital.
Apodaca-López Naiara, Ganuza-Martínez Eunete, Martínez-Indart Lorea et al.60

Original / Originala / Original

Clinical phenotype of postural orthostatic tachycardia associated with anti-adrenergic receptor antibodies
Fenotipo clínico de la taquicardia ortostática postural asociada a anticuerpos antireceptores adrenérgicos
Takikardia ortostatiko posturalaren fenotipo klinikoa, hartzaike adrenergikoen aurkako antigorputzei lotua
Fernández-Valle Tamara, Acera Mariana, Tijero Beatriz et al.66

Nota histórica / Ohar historikoa / Historical note

Oskar Panizza (1853-1921). Escritor maldito, psiquiatra y enfermo mental
Oskar Panizza (1853-1921). Idazle gaiztoa, psikiatra eta gaixo mentala
Oskar Panizza (1853-1921). Idazle gaiztoa, psikiatra eta gaixo mentala
Pacheco-Larrucea Sonsoles, Rahmani-El-Ouachekradi Reda, Medrano-Albéniz Juan et al.74

Nota bibliográfica / Jatorrizko laburra / Bibliographic note

Hablar de la muerte para vivir y morir mejor
Heriotzaz hitz egitea hobeto bizitzeko eta hiltzeko
Talking about death to live and die better
Bátiz-Cantera Jacinto.83

Nefrología para enfermeros Erizaintzako nefrologia Nephrology for nurses Ocharan-Corcuera Julen.....	86
Galería de reposo Atsedena-galeria Resting gallery Garrós-Garay Javier.....	89

Revisión / Berrikuspen / Review

Manifestaciones cardiovasculares post-COVID-19: una revisión exploratoria COVID-19 ondorengo adierazpen kardiobaskularrak: miaketa-azterketa bat Post-COVID-19 Cardiovascular Manifestations: A scoping review Tuta-Quintero Eduardo, Collazos Estefanía, Guerrón Gabriela et al.....	91
Actualización del uso de opiáceos en anestesia: el sufentanilo Opiazeoen erabilera eguneratzea anestesian: sufentaniloa Update on the use of opioids in anesthesia: sufentanil García-Trancho Andrea, Peralta Covadonga, Martínez Albertoa.....	105

DOCOR
comunicación

f t g+ in You Tube W

Sala de Prensa online

Inicio quienes-somos servicios clientes trabaja con nosotros nota 2.0 contacto

Comunicación Sanitaria

Especialistas
en comunicación sanitaria y
en la difusión de congresos
de ciencias de la salud
desde 1996

más información

Comunicación Sanitaria
amplia especialización

Comunicación en Congresos
más de 100 gestiones

Comunicación de Crisis
planes de gestión

Formación de Portavoces
experiencia en comunicación

Gabinete de Prensa
gestión de medios

Creación de Líderes
de opinión / referentes

Consultoría Estratégica
de comunicación

Oficinas centrales. Plaza de San José 3, 1.º dcha. 48009 Bilbao (Bizkaia). Tel.: (+34) 94 423 48 25.
E-mail: info@docorcomunicacion.com. Web: <http://www.docorcomunicacion.com>
Bilbao | Madrid | Vitoria-Gasteiz | México | Brasil

EDITORIAL



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):57-59

Día Mundial del Riñón 2023

Giltzurrunaren Munduko Eguna 2023

World Kidney Day 2023



Figura 1. Logotipo del Día Mundial del Riñón 2023.

Dentro del Día Mundial del Riñón 2023, que se celebra el jueves 9 de marzo, con el tema general de “*Salud renal para todos*” con el lema de atención de este año “*¡Preparádonos para lo inesperado, apoyando a los vulnerables!*”, como señal de lo aprendido del impacto significativo de los eventos desastrosos, ya sean locales (terremotos, inundaciones, guerras, clima extremo) o globales (la pandemia de COVID-19), que ha afectado el funcionamiento y las condiciones de vida de la comunidad en su conjunto, lo que por definición resulta en uno o más de las siguientes consecuencias: pérdidas e impactos humanos, materiales, económicos y ambientales. Los

afectados por enfermedades crónicas, de los cuales los pacientes renales representan más de 850 millones de personas en todo el mundo, se ven particularmente afectados por estas interrupciones, ya que la capacidad de acceder a servicios de diagnóstico, tratamientos y atención adecuados se ve gravemente comprometida.

Se sabe que las enfermedades no transmisibles (ENT), que incluyen las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer, la hipertensión, las enfermedades pulmonares crónicas y las enfermedades renales crónicas (ERC), son las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo, de manera significativa

en los países de bajos y medios ingresos. En el caso de emergencias, esta cohorte de la comunidad se encuentra entre las más vulnerables de la población debido a sus necesidades constantes de atención coordinada de manera consistente, atención que a menudo dura toda la vida y que implica un tratamiento continuo complejo.

En los últimos años, la pandemia de COVID-19 ha brindado un claro ejemplo de los desafíos que enfrentan los sistemas de atención de la salud para brindar servicios de salud esenciales a los pacientes con ENT. El impacto de la COVID-19 en el sistema de salud ha supuesto una carga adicional para esta población vulnerable, que ha tenido que afrontar el riesgo de infectarse durante las visitas a los establecimientos de salud, o incluso la suspensión o cancelación de la atención no relacionada con la COVID-19 debido a los límites de capacidad de los servicios de salud y a las políticas de confinamiento. Los servicios de salud han tenido dificultades para brindar acceso a la incidencia constante de nuevos casos de ENT que necesitan diagnóstico, manejo y atención. Sin cura o tratamiento real para prevenir la progresión de la ERC.

Finalmente, la pandemia de COVID-19 ha agravado un compromiso político mundial de salud sobre las ENT que ya era insuficiente. Con demasiada frecuencia, las ENT se perciben incorrectamente como debidas a malas elecciones de estilo de vida, con déficits de políticas agravados por la asignación de fondos de salud pública insuficientes que se centran en el manejo en lugar de la prevención, y de solo unas pocas de las ENT reconocidas: enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedad respiratoria crónica. Sin embargo, se estima que el 55 % de la carga global de ENT se atribuye a enfermedades fuera de este grupo, como la enfermedad renal.

Además, la carga de estas cuatro ENT más favorecidas se amplifica en presencia de enfermedad renal, que con frecuencia coexiste. Por lo tanto, la preparación para eventos inesperados es increíblemente importante para los pacientes renales. Los formuladores de políticas deben adoptar estrategias de salud integradas que den prioridad a la prevención, la detección temprana y el manejo de las ENT, incluida la enfermedad renal. Los servicios de atención de la salud deben proporcionar un acceso equitativo y adecuado a la atención de los pacientes crónicos en tiempos de emergencia. Los gobiernos deben incluir planes de preparación para emergencias en el manejo y detección de ENT y favorecer la prevención de estas condiciones. Los pacientes deben planificar las emergencias preparando un kit de emergencia que incluya alimentos, agua, suministros médicos y registros médicos.

No todos somos iguales con respecto a la enfermedad renal y el acceso al tratamiento. Algunas comunidades en países de ingresos altos y bajos están en mayor riesgo que otras debido a su origen étnico, estatus socioeconómico y/o lugar donde viven. Esto tiene importantes implicaciones para la salud pública debido al terrible impacto de la insuficiencia renal y el costo extremadamente alto de la terapia de reemplazo renal.

Se sabe que las poblaciones africanas, indias americanas, hispanas, asiáticas y aborígenes sufren tasas

más altas de diabetes y presión arterial alta, que son las principales causas de la enfermedad renal crónica (ERC). Por lo tanto, estas poblaciones corren un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad renal grave y, en última instancia, insuficiencia renal.

En los Estados Unidos de América, por ejemplo, tenemos que los hispanoamericanos tienen un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar insuficiencia renal que los no hispanoamericanos, las tasas de ESRD son casi cuatro veces más altas entre los afroamericanos en comparación con los blancos de EE. UU., a pesar de una tasa de prevalencia similar de ERC temprana; la hipertensión es más frecuente entre los afroamericanos (33 %) y es una de las principales causas de ESRD en esta población y los nativos americanos tienen, aproximadamente, 1,8 veces más probabilidades de que se les diagnostique insuficiencia renal. La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal entre los indios americanos.

En Australia, la enfermedad renal es diez veces más común entre los indígenas que entre los no indígenas. Los australianos indígenas tienen casi cuatro veces más probabilidades de morir con ERC como causa de muerte que los australianos no indígenas.

En Canadá, donde los aborígenes canadienses experimentan enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) a tasas de 2,5 a cuatro veces más altas que la población general.

Los factores socioeconómicos y culturales también contribuyen a una carga desproporcionada de enfermedad renal. Las barreras del idioma, los niveles de educación y alfabetización, los bajos ingresos, el desempleo, la falta de un seguro médico adecuado y ciertas creencias y prácticas de salud específicas de la cultura aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal y limitan el acceso a medidas preventivas y tratamiento.

Un estudio realizado en el Reino Unido (Sheffield) reportó un mayor riesgo de desarrollar ERC asociado a un nivel socioeconómico más bajo independientemente de la etnia de la población estudiada. El acceso a la atención renal es limitado en los países de escasos recursos. Aproximadamente el 80% de los pacientes de terapia de reemplazo renal (TRR) del mundo viven en Europa, Japón o América del Norte.

Por el contrario, menos del 10% de los pacientes indios con enfermedad renal en etapa terminal (ESKD) reciben TRS, mientras que hasta el 70% de los que comienzan la diálisis mueren o suspenden el tratamiento, debido al costo, dentro de los primeros tres meses. Para la mayoría de los países de ingresos medianos bajos, el trasplante es raro debido a la falta de infraestructura, y la supervivencia puede complicarse por la asequibilidad de los medicamentos inmunosupresores, la desnutrición y las enfermedades infecciosas, en particular la tuberculosis.

ERC y posibles factores ambientales

Además de los factores de riesgo tradicionales de la ERC, como la diabetes y la hipertensión, y los rasgos genéticos que contribuyen a aumentar la predisposición de determinadas etnias a desarrollar esta enfermedad, existen

otras causas independientes y, en algunos casos, menos claras de ERC.

Entre otros, estos pueden ser las condiciones ambientales, la exposición a metales pesados y otras toxinas y contaminantes, los hábitos dietéticos y el uso de medicamentos no convencionales (medicamentos tradicionales, medicamentos a base de hierbas...).

Ejemplos de ERC causada por estos factores de riesgo son:

1. Nefropatía Mesoamericana. La Nefropatía Mesoamericana es una forma epidémica alarmante de ERC de origen desconocido, prevalente en las tierras bajas costeras del Océano Pacífico de la región centroamericana afecta más comúnmente a hombres jóvenes que trabajan en plantaciones de caña de azúcar.
2. El caso de Sri Lanka. La enfermedad renal crónica de etiología desconocida es un importante problema de atención de la salud en la Provincia Norte Central de Sri Lanka. No está relacionado con factores de riesgo comunes como la diabetes y la hipertensión y se observa predominantemente en trabajadores agrícolas y agricultores de arroz de sexo masculino de bajos ingresos. La toxicidad por metales pesados, la susceptibilidad genética y el posible papel de la deshidratación repetida son las causas principales, aún debatidas.
3. Nefropatía por ácido aristolóquico (NAA). Nefropatía por ácido aristolóquico (NAA), una fibrosis intersticial renal progresiva frecuentemente asociada con neoplasias malignas uroteliales. Originalmente se llamó nefropatía por hierbas chinas porque es

causada por el ácido aristolóquico contenido en las hierbas chinas. La nefropatía por ácido aristolóquico (NAA), descrita por primera vez en Bélgica como “nefropatía por hierbas chinas”, se caracteriza por una nefritis intersticial fibrosante progresiva que conduce a insuficiencia renal y anemia grave.

Por ello, debemos tomar medidas para vivir un estilo de vida saludable claramente ayuda a reducir el riesgo, y la detección y el tratamiento tempranos pueden retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad renal a la insuficiencia renal y reducir la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular asociada con la enfermedad renal.

Las enfermedades renales son asesinos silenciosos, que pueden afectar en gran medida su calidad de vida. Hay ocho Reglas de Oro recomendadas por WKD, para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad renal.

1. Manténgase en forma y activo.
2. Coma una dieta saludable y mantener tu peso bajo control.
3. Revisa y controla tu nivel de glucosa en la sangre
4. Revisa y controla tu presión arterial.
5. Tomar la ingesta adecuada de líquidos saludables.
6. No fumar.
7. No tome pastillas antiinflamatorias/analgésicas de venta libre con regularidad (No automedicarse).
8. Controle su función renal si tiene uno o más de los factores de alto riesgo (diabetes, hipertensión, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad renal).

ORIGINAL BREVE



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):60-65

Experiencia de uso de MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en pacientes con insuficiencia hepática en el Hospital Universitario Cruces

Apodaca-López Naiara^a, Ganuza-Martínez Eunat^a, Martínez-Indart Lorea^b, Ruano-Suárez María-Carmen^a, Martínez-Ruiz Alberto^a

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Servicio Anestesiología-Reanimación. Barakaldo, España

(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Instituto de investigación BioCruces. Unidad de Epidemiología Clínica. Barakaldo, España

Recibido el 14 de noviembre de 2022; aceptado el 03 de mayo de 2023

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia hepática.
Trasplante hepático.
MARS.

Resumen:

Antecedentes:

En presencia de insuficiencia hepática el hígado es incapaz de llevar a cabo las funciones metabólicas, de excreción y de detoxificación. Una de las medidas de soporte en estas situaciones es la técnica de depuración extracorpórea MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System).

Objetivo:

Revisión de los efectos producidos por la técnica MARS en pacientes con insuficiencia hepática en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces (HUC).

Método:

Estudio observacional retrospectivo de la terapia MARS en el periodo 2009-2015. Se han analizado los datos al inicio y a la finalización de la terapia referentes a: efectividad de la técnica (bilirrubina total, creatinina plasmática y encefalopatía), estabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca y tensión arterial media) y variables relacionadas con las complicaciones hemorrágicas (hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina).

Resultados:

Se han encontrado resultados significativos en la disminución de bilirrubina total de 40,34 mg/dl \pm 5,69 al inicio a 25,27 mg/dl \pm 7,22 ($p=0'017$) y de creatinina plasmática

desde una mediana de 1,66 mg/dl (1,28-2,11) a 1,07mg/dl (0,79-1,39) ($p=0'012$). No se han encontrado diferencias significativas respecto a la mejoría de la encefalopatía ($p=0'99$). Los pacientes permanecieron hemodinámicamente estables, no existiendo diferencia significativa entre FC y PAM antes y después, ($p =0'33$ y $p=0'29$ respectivamente). Se encontraron diferencias estadísticas en las cifras de hematocrito y plaquetas ($p=0'012$ ambas) pero no en las cifras de IP ($p =0'55$).

Conclusiones:

En base a la bibliografía revisada y a nuestra propia experiencia podemos concluir que la técnica MARS® es un procedimiento bien tolerado y con una tasa de complicaciones bajas, en la que se observa una mejoría tanto analítica como clínica. No obstante, dado el tamaño y heterogeneidad de la muestra consideramos que se requiere una mayor experiencia y la realización de más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteetan MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) erabiltzen esperientzia.

Aurrekariak:

Gibelesko gutxiegitasuna dagoenean, gibela ez da gai funtzio metabolikoak, irazitakoak eta detoxifikazioak gauzatzeko. Egoera horietako euskarri-neurrietako bat MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) gorputzez kanpoko arazketa-teknika da. Helburua: MARS teknikak Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Bizkortze Unitatean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteengan eragindako ondorioak berrikustea.

Helburua:

MARS teknikak Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Bizkortze Unitatean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteengan eragindako ondorioak berrikustea.

Metodoa:

MARS terapiaren atzera begirako behaketa-azterketa 2009-2015 aldian. Terapiaren hasieran eta amaieran honako hauei buruzko datuak aztertu dira: teknikaren eraginkortasuna (bilirrubina totala, kreatinina plasmatikoa eta entzefalopatia), egonkortasun hemodinamiko (bihotz-maiztasuna eta tentsio arterial ertaina) eta konplikazio hemorragikoekin lotutako aldagaiak (hematokrito, plaketa-zenbaketa eta protronbina-indizea).

Emaitzak:

Emaitza esanguratsuak aurkitu dira hasieran bilirrubina totala $40,34 \text{ mg/dl} \pm 5,69$ izatetik $25,27 \text{ mg/dl} \pm 7,22$ ($p = 0'017$) izatera eta kreatinina plasmatikoa $1,66 \text{ mg/dl}$ -ko ($1,28-2,11$) medianatik $1,07 \text{ mg/dl}$ -ra ($0,79-1,39$) ($p = 0'012$) murriztera. Ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu entzefalopatiaren hobekuntzari dagokionez ($p = 0'99$). Pazienteak hemodinamikoki egonkor egon ziren, eta ez zegoen alde nabarmenik EParen eta PAMaren artean aurretik eta ondoren ($p = 0'33$ eta $p = 0'29$, hurrenez hurren). Desberdintasun estatistikoak aurkitu ziren hematokrito eta plaketan zifretan ($p = 0'012$ biak), baina ez IP zifretan ($p = 0'55$).

Ondorioak:

Berrikusitako bibliografian eta gure esperientzian oinarrituta, ondoriozta dezakegu MARS® teknika ondo onartutako prozedura dela, konplikazio-tasa txikia duena, eta hobekuntza analitiko eta klinikoa ikusten direla. Hala ere, laginaren tamaina eta heterogeneotasuna kontuan hartuta, uste dugu esperientzia handiagoa eta azterketa prospektibo, ausazkotu eta kontrolatu gehiago egin behar direla.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Larruzalpeko erreserborio benosoak.
Konplikazioak.
Jarraipena.
Gogobetetze-maila.

KEYWORDS

Acute liver failure.
Acute on chronic liver failure.
Liver transplantation.
MARS-

Experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in patients with liver failure at Cruces University Hospital.

Background y Aims:

The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) is used as a support therapy in liver failure. Our aim is to review the effects exerted by MARS® in patients with liver failure in our Reanimation Unit.

Method:

Retrospective observational study of MARS®. We analysed data prior and after therapy, concerning: effectiveness (total serum bilirubin, serum creatinine and impact on hepatic encephalopathy), hemodynamic stability (heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP)) and variables related to bleeding complications (haematocrit, platelet count and prothrombin index (PI)).

Results:

We found statistically significant decrease in total serum bilirubin, from 40.34 ± 5.69 mg/dl to 25.27 ± 7.22 mg/dl ($p = 0.02$) and serum creatinine, at first, median 1.66 mg/dl (IQR 1.28, 2.11) to 1.07 mg/dl (IQR 0.79, 1.39) ($p = 0.01$). No significant differences were observed regarding the improvement of hepatic encephalopathy ($p = 0.99$). No significant difference was found regarding HR ($p = 0.33$) and MAP ($p = 0.29$). Significant statistical differences were also obtained for platelet count ($p = 0.01$) and haematocrit ($p = 0.01$), but not for PI ($p = 0.55$).

Conclusion:

Liver support therapy with MARS system is a well-tolerated procedure with a low complication rate, in which both analytical and clinical improvements are observed. However, given the size and heterogeneity of the sample, a larger experience is needed and further prospective, randomised and controlled studies must be conducted.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Hasta hace unos años, el único tratamiento de la insuficiencia hepática tanto aguda como crónica reagudizada que había demostrado un aumento de la tasa de supervivencia era el trasplante hepático. Sin embargo, no todos los pacientes se encuentran en las condiciones necesarias para dicho trasplante, bien por existencia de contraindicaciones o por la escasez de donantes. En los últimos años se han desarrollado varias terapias de depuración extracorpórea, basadas en la diálisis con albúmina, que pueden servir de puente para el mismo, a la espera de un donante¹. Así, un análisis del grupo de patología biliar de la Cochrane encontró una reducción de la mortalidad del 33% al aplicarse en pacientes con insuficiencia hepática sobre crónica. Por otro lado, en algunos casos puede servir para la recuperación funcional del órgano nativo, no siendo necesario el trasplante¹⁻⁴.

En este contexto, desde el año 2009, en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces (HUC), se aplica la terapia MARS® (*Molecular adsorbent recirculating system*) dentro de un protocolo consensuado con hepatólogos y cirujanos hepáticos. Se contemplan las siguientes indicaciones: fallo hepático agudo sobre crónico en paciente en lista de espera de trasplante de hígado

o en el cauce de ser valorado para entrar en ella, fallo primario del injerto como puente al retrasplante, hepatitis aguda alcohólica en paciente que pudiera cumplir los criterios de ser trasplantado y hepatectomía masiva por causa no neoplásica, que pudiera ser tributaria de trasplante.

El presente estudio pretende mediante un análisis observacional retrospectivo de los pacientes tratados revisar los efectos de la terapia y comparar nuestros resultados con otros trabajos.

Pacientes y métodos

Se analizan los datos correspondientes a los pacientes en los que se aplicó la terapia. Al realizar la revisión, de los diez pacientes en los que se indica, dos no la reciben; en uno de los casos por empeoramiento clínico con coagulopatía y hemorragia no controlada que contraindican la técnica y en el segundo por realización de trasplante hepático ortotópico en el periodo entre la indicación de la técnica y su instauración (<12h).

Los datos analizados se corresponden con los previos al inicio de la terapia y a la finalización de la misma y hacen referencia a: efectividad de la técnica (bilirrubina total, creatinina plasmática y encefalopatía), estabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca y tensión

arterial media) y variables relacionadas con las complicaciones hemorrágicas (hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina).

Procedimiento y protocolo de aplicación

A diferencia de las toxinas urémicas en el caso de insuficiencia renal, las toxinas hepáticas no son filtrables debido a su unión con albumina. La técnica MARS® es un método de soporte hepático, consistente en una membrana modificada de alto flujo de hemodiálisis y un líquido dializador rico en albumina que permite la retirada de éstas.

Utiliza un sistema de hemodiálisis (HD) o hemofiltración veno-venosa continua (HDFCC) convencional, al que se le adapta un circuito intermedio con albúmina humana al 20 % (600ml), combinado con una membrana de diálisis de alto flujo compuesta por polisulfona. Esta membrana no permite el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kDa (kilodalton), pero sí el de sustancias tóxicas desde el compartimento sanguíneo del paciente al compartimento de albúmina del circuito, uniéndose a ella, así como como el paso de sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular⁵.

La sangre entra en el sistema mediante un catéter central bilumen y circula contracorriente separada por una membrana del compartimento de la albumina. Esta diálisis con albumina es por difusión y convección. El dializado de albumina, a su vez, circula contracorriente en la membrana de diálisis, de esta forma son eliminadas también toxinas hidrosolubles y posteriormente atraviesa sendos filtros de carbón activado y resina de intercambio aniónico que permite la regeneración del dializante de albumina, al retener en dichos filtros las sustancias ligadas albumina como la bilirrubina^{1,5}. El flujo de sangre programado oscila entre 150-250 ml min⁻¹, siendo igual el flujo de albumina. El tiempo de tratamiento recomendado por el fabricante es de no más de 6-8h ya que en ese tiempo el sistema se satura y disminuye su eficacia. No obstante, está descrito su uso de forma continua o en sesiones intermitentes de seis a 12h, y de forma ocasional 12-24h. La terapia de sustitución renal (flujo de diálisis, dializante...) se programa según la función renal del paciente. La anticoagulación habitualmente se realiza con epoprostenol 5ng kg⁻¹min⁻¹, heparina 5U kg⁻¹ h⁻¹ o ambas.

En nuestra unidad los flujos de sangre más frecuentes programados oscilan entre 150-200ml/min y existe también variabilidad respecto al tiempo de tratamiento desde 6h a aplicación continua, debido principalmente a la coexistencia o no del fallo hepático con lesión renal. La anticoagulación se ha establecido en todos los casos con epoprostenol, si bien en algunos pacientes se ha aplicado la técnica sin anticoagulación por la severa plaquetopenia. La media de sesiones ha sido de tres por paciente.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes y las variables continuas me-

diantes media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico dependiendo de las características distribucionales.

Las comparaciones entre las variables continuas previas al inicio de la terapia y a la finalización de la misma se ha calculado mediante el test estadístico no paramétrico de Wilcoxon.

La comparación entre las variables dicotómicas previas al inicio de la terapia y finalización de la misma se ha realizado mediante la prueba no paramétrica de McNemar.

Se ha considerado un nivel de significación estadística $p < 0.05$. El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago USA) vs 22.0.

Resultados

Del grupo de pacientes analizado, pacientes en los que se aplicó la terapia MARS®, el 87,5% son hombres. No obstante, si tenemos en cuenta la indicación de la terapia y no la aplicación de la misma este porcentaje desciende al 70%.

La principal indicación de la terapia, 75% de los casos, ha sido el fallo hepático agudo sobre crónico. En un caso se aplicó en el contexto de una insuficiencia hepática aguda fulminante. El 62,5% de los pacientes, ya estaban trasplantados, presentaban patología colostática del injerto, recurrencia de la enfermedad de base y/o rechazo.

Cabe destacar que, si bien este tratamiento se implantó en el hospital principalmente como terapia puente al trasplante hepático, el 25% de los pacientes no precisó del mismo. Uno de los pacientes falleció durante el periodo de tratamiento.

Se han tenido en cuenta las variables al principio y al final del tratamiento, independientemente del número de sesiones realizadas. La mejoría clínica en cuando a la hiperbilirrubinemia se refrenda estadísticamente pasando de una media de bilirrubina total de 40,34 mg dl⁻¹ \pm 5,69 al inicio a 25,27 \pm 7,22 ($p = 0,017$). Así mismo el descenso de creatinina plasmática también es significativo ($p = 0,012$), siendo congruente con la técnica dialítica utilizada, pasando de una mediana inicial de 1,66 mg dl⁻¹ (1,28-2,11) a 1,07mg dl⁻¹ (0,79-1,39) tras la terapia ($p = 0,012$).

No se ha encontrado mejoría estadísticamente significativa de la encefalopatía como se observa en los valores de la tabla 1 ($p = 0,99$). No obstante, este beneficio ha sido demostrado en otras series de casos. Esto puede deberse al tamaño reducido de la muestra ($N = 8$) y de éstos sólo el 37,5% la presentaba.

Si bien al inicio del tratamiento el 25% de los pacientes precisó fármacos vasoactivos, ningún paciente precisó aumentar la dosis de los mismos durante la terapia, no hallándose diferencia significativa clínica ni analítica respecto a las variables hemodinámicas de presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC) (tabla I), lo que reafirma la buena tolerancia hemodinámica de la técnica ya descrita en otros estudios.

Respecto al hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina (IP), variables relacionadas con la coagulopatía y las hemorragias, unas de las principales complicaciones de la técnica, existe una disminución significativa del hematocrito y plaquetas. El hematocrito pasa de un valor inicial 30.95 (27.42-34.85) a final 25.30 (22.50-27.50) ($p=0.012$), y las plaquetas de 69500 (53500-114750) a 44000 (34750-77750) ($p=0.012$). No se encuentran diferencias respecto al IP, mediana preMARS 40% (32'50) y postMARS 38% (31'5-75'66). En nuestros pacientes no se documentó ninguna complicación hemorrágica.

Discusión

Diversos trabajos han concluido que la terapia MARS® resulta eficaz en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda como la reagudización del fallo hepático crónica. Esta eficacia ha sido definida en términos de descenso de la bilirrubina, ácidos biliares y creatinina, así como mejoría en el grado de encefalopatía y en la presión arterial⁵⁻⁷. Teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral, el análisis estadístico de las cifras de creatinina y bilirrubina total es congruente con los estudios revisados, así como con la mejoría clínica observada en los pacientes.

Aunque en nuestro estudio no se ha detectado una diferencia estadística a favor de la mejora de la encefalopatía, puede deberse al reducido número de pacientes que presentaban dicha sintomatología, así como a la valoración de la misma en términos absolutos de presencia o ausencia, y no en función de disminución de la gravedad. Así mismo, debemos tener en cuenta el sesgo de retrosección que puede ocasionar una pérdida de datos.

También observamos una mejoría franca de la función renal con descensos de los valores de creatinina y urea, así como un aumento de la diuresis, por lo que se comprueba la capacidad del sistema para depurar toxinas tanto hidrosolubles como las ligadas a la albúmina.

En general, la función hepática mejoró de forma mantenida en el 25% de los pacientes, pudiendo evitarse el trasplante por recuperación del órgano. Esta tasa de recuperación sin trasplante es similar a estudios previos⁸ que la sitúan en torno al 29%. La mayor parte de la bibliografía estudia la técnica aplicada a pacientes con reagudización de su fallo hepático crónico, pero también ha sido aplicada a casos de insuficiencia hepática aguda con éxito^{4,9}. Todo esto hace pensar que podría ser aplicada como puente a la recuperación del órgano nativo, como en el caso del hígado graso del embarazado o intoxicaciones por hepatotóxicos como la amanita phalloides o el acetaminofeno, así como en la disfunción de un injerto previo¹⁰.

Consideramos que la aplicación de esta técnica en pacientes con fallo hepático agudo o disfunciones de injerto es de gran relevancia ya que puede evitar no sólo los costes económicos sino las morbilidades asociadas al trasplante. Las características del tratamiento en cuando a inicio, duración de las sesiones y número

de éstas en las diferentes patologías está aún por determinar^{5,11}.

Cuando existe una insuficiencia hepática, nos encontramos ante pacientes con un estado hiperdinámico, en el que existe una vasodilatación periférica con una disminución de las resistencias vasculares. Tras la terapia, en diferentes estudios se puede comprobar un aumento significativo de la presión arterial media (PAM) que parece ser que, debido, entre otras causas, a la disminución de los niveles de metabolitos del óxido nítrico¹². En nuestros pacientes no hemos encontrado modificaciones en términos de frecuencia cardíaca (FC) y PAM, pre y postratamiento, ni un aumento de las dosis de vasoactivos. Por ello, sólo podemos concluir que es una técnica que no supone alteraciones hemodinámicas al paciente.

Los riesgos y complicaciones del tratamiento se limitan a los bien conocidos en el caso de la hemodiálisis, ya que el acceso venoso, tubuladuras y membranas son las mismas que en esta técnica y el dializante rico en albumina no atraviesa la membrana. Las complicaciones se asocian a problemas derivados de la punción, el catéter o la anticoagulación, como son las infecciones y los trastornos hemostáticos.

No obstante, en los pacientes con hepatopatía avanzada, son frecuentes las alteraciones de la coagulación y por tanto el riesgo de sangrado está aumentado de forma previa a la terapia⁵. En nuestra serie de casos, no hemos documentado lesiones tales como hematomas o hemorragias. No obstante, sí se observa una disminución del hematocrito y del recuento plaquetario, hechos ya descritos por Faybik et al.¹³, si bien ellos además realizaron un estudio de la función plaquetaria, mediada mediante tromboelastografía, permaneciendo estable y no existiendo aumento de la fibrinólisis. Tampoco se han detectado en nuestros pacientes infecciones asociadas a la técnica.

A pesar de las numerosas limitaciones de nuestro estudio, dado su número muestral reducido y heterogeneidad del grupo en cuanto a indicación y posología, se puede concluir que la técnica de depuración hepática con el sistema MARS® es un procedimiento bien tolerado y con una tasa de complicaciones bajas, en la que se observa una mejoría tanto analítica como clínica. No obstante, se requiere una mayor experiencia y la realización de más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, especialmente de cara a la introducción de nuevas indicaciones y de determinar la pauta de mayor eficacia.

Contribuciones de los autores

A. Martinez-Ruiz concibió el estudio. N. Apodaca-Lopez y E. Ganuza-Martinez obtuvieron los datos. L. Martinez-Indart realizó el análisis estadístico. La interpretación de los hallazgos y redacción del primer borrador fue realizada por N. Apodaca-Lopez, E. Ganuza-Martinez Y L. Martinez-Indart. Todos los autores aportaron ideas y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. N. Apodaca-Lopez es la responsable del artículo.

Bibliografía

1. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Feb 1;23(3):351-63. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02765.x.
2. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Delafosse B, Barange K, et al. Predictive factors of transplant free survival in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure: results from a randomized controlled multicenter trial. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl.1): S89-s90.
3. Atienza Merino G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33 (5) 352-362.
4. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):217-22. doi: 10.1001/jama.289.2.217.
5. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):118. doi: 10.1186/cc4825.
6. Moragues Ribesa C, Cases Viedmab E, Ruano Marco M. Diálisis con albúmina en pacientes con agudización de insuficiencia hepática crónica en una unidad de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)*.2006;127(17):641-4.
7. Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol*.2010;33(2):126-134
8. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32(11): 1817.
9. Poniachik Tellera J, Contreras Basulto J. MARS en el fallo hepático fulminante.La experiencia chilena. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(2):95-9.
10. Catalina-Rodríguez MV, Bañares-Cañizares R. Sistemas de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina (MARS). *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;28(8):453-61. doi: 10.1157/13078996.
11. Catalina-Rodríguez MV, Bañares-Cañizares R. Utilidad del MARS en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 1):26-32.
12. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological Effects of Albumin Dialysis in Acute-on-Chronic Liver Failure: A Randomized Controlled Study. *Liver Transplantation* 2004 Sep;10(9):1109-19.
13. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, Hetz H: Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006, Feb;10(1):R24.



Clinical phenotype of postural orthostatic tachycardia associated with anti-adrenergic receptor antibodies

Fernández-Valle Tamara^{a,b,c}, Acera Marian^{a,d}, Tijero Beatriz^{a,b,d}, Pérez-Concha Tomás^{a,b}, Del Pino Rocío^a, Murueta-Goyena Ane^a, Vicente-Lafuente José^{a,c}, Boyero Sabas^b, Ruiz-López Marta^{a,b}, Martínez-Alday Jesús-Daniel^f, Ugarte Amaia^g, Ruiz-Irastorza Guillermo^g, Ribacoba Laureano^g, López-de-Munain Adolfo^{c,h,i}, Gabilondo Iñigo^{a,b,e}, Gómez-Esteban Juan-Carlos^{a,b,c,d}

(a) Basque Health Service-Osakidetza. Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Integrated Health Organization. Cruces University Hospital. Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Neurodegenerative Diseases Group. Barakaldo, Spain.

(b) Basque Health Service-Osakidetza. Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Integrated Health Organization. Cruces University Hospital. Neurology Department, Barakaldo, Spain.

(c) University of the Basque Country (UPV/EHU). Department of Neuroscience. Leioa, Spain.

(d) San Juan de Dios Hospital. Autonomic Center (NeuroTek). Santurtzi, Spain.

(e) Ikerbasque: The Basque Foundation for Science. Bilbao, Spain.

(f) Basque Health Service-Osakidetza. Bilbao-Basurto Integrated Health Organization. Cardiology Service. Arrhythmia Unit. Bilbao, Spain.

(g) Basque Health Service-Osakidetza. Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Integrated Health Organization. Cruces University Hospital. Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Internal Medicine Department. Autoimmune Diseases Research Unit. Barakaldo, Spain.

(h) Basque Health Service-Osakidetza. Donostialdea Integrated Health Organization. Donostia University Hospital. Biodonostia Health Research Institute. Neurosciences Area. San Sebastian, Spain.

(i) Department of Neurology. University Donostia Hospital, San Sebastian, Spain.

Recibido el 21 de noviembre de 2022; aceptado el 29 de diciembre de 2022

KEYWORDS

Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS).
Orthostatic intolerance.
Autoimmunity.

Abstract:

Purpose:

Our aim is to describe the clinical and hemodynamic characteristics of autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), an entity whose frequency and clinical characteristics are not sufficiently defined yet.

Methods:

We retrospectively analyzed clinical, hemodynamic and serum autoimmunity bi-omarkers

in 105 POTS patients and 79 age-sex-matched controls. We recorded clinical manifestations and relevant comorbidities. Participants underwent non-invasive quantitative cardiovascular autonomic testing by measuring changes in heart rate (HR) and blood pressure (BP), baroreflex sensitivity (BRS), total peripheral resistance (TPR), stroke volume (SV) and cardiac index in response to deep breathing, valsalva maneuver, 60° head-up tilt, and quantitative evaluation of electrochemical skin conductance. In 61 POTS patients and 15 controls we quantified autoantibodies against adrenergic receptors (AR) alpha1 (anti-a1AR), beta1 (anti-b1AR), and beta2 (anti-b2AR) and antinuclear antibodies.

Results:

Joint hypermobility and chronic fatigue syndrome-fibromyalgia was significantly higher in POTS. We observed significant differences in cardiovascular autonomic tests with higher HR increase, lower TPR at 3 min in the tilt test, and higher BRS. AR antibodies were significantly higher in POTS (62%) than in controls (17%), with anti-a1AR in all antibody-positive POTS, 21.1% POTS had a combination of anti-a1AR with other AR antibodies. The presence of palpitations and orthostatic intolerance was significantly higher in anti-AR positive.

Conclusion:

Our results suggest that the prevalence of anti-AR antibodies is significantly higher in POTS, with the levels of such antibodies being correlated with the presence of symptoms associated with POTS.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Fenotipo clínico de la taquicardia ortostática postural asociada a anticuerpos anti-receptores adrenérgicos

Objetivo:

Nuestro objetivo es describir las características clínicas y hemodinámicas del síndrome de taquicardia postural ortostática autoinmune (POTS), entidad cuya frecuencia y características clínicas aún no están suficientemente definidas.

Métodos:

Análisis retrospectivo de los biomarcadores clínicos, hemodinámicos y de autoinmunidad sérica en 105 pacientes con POTS y 79 controles emparejados por edad y sexo. Se registran manifestaciones clínicas y comorbilidades relevantes. Los participantes se sometieron a pruebas autonómicas cardiovasculares cuantitativas no invasivas midiendo los cambios en la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA), la sensibilidad barorrefleja (BRS), la resistencia periférica total (TPR), el volumen sistólico (SV) y el índice cardíaco en respuesta a la respiración profunda, maniobra de valsalva, mesa basculante a 60° y evaluación cuantitativa de la conductancia electroquímica de la piel. En 61 pacientes con POTS y 15 controles, cuantificamos autoanticuerpos contra los receptores adrenérgicos (AR) alfa1 (anti-a1AR), beta1 (anti-b1AR) y beta2 (anti-b2AR) y anticuerpos antinucleares.

Resultados:

La hiperlaxitud articular y el síndrome de fatiga crónica-fibromialgia fueron significativamente más frecuentes en el POTS. Observamos diferencias significativas en las pruebas autonómicas cardiovasculares con mayor aumento de la FC, menor TPR a los 3 min en el test de inclinación y mayor BRS. Los anticuerpos AR fueron significativamente más altos en el POTS (62 %) que en los controles (17 %), con anti-a1AR en todos los POTS con anticuerpos positivos, el 21,1 % de POTS tenían una combinación de anti-a1AR con otros anticuerpos AR. La presencia de palpitaciones e intolerancia ortostática fue significativamente mayor en los casos con anti-AR positivos.

Conclusión:

Nuestros resultados sugieren que la prevalencia de anticuerpos anti-AR es significativamente mayor en POTS, y los niveles de dichos anticuerpos se correlacionan con la presencia de síntomas asociados.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Adrenergic receptors autoantibodies.
Autonomic nervous system.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS).
Intolerancia ortostática.
Autoinmunidad.
Autoanticuerpos contra receptores adrenérgicos.
Sistema nervioso autónomo.

GILTZA-HITZAK

Takikardia ortostatiko posturalaren sindromea (POT).
Intolerantzia ortostatikoa.
Autoinmunitatea.
Hartzaile adrenergikoen aurkako autoantigorputzak.
Nerbio-sistema autonomoa.

Takikardia ortostatiko posturalaren fenotipo klinikoa, hartzaile adrenergikoen aurkako antigorputzei lotua

Helburua:

Gure helburua takikardia postural ortostatiko autoinmune (POTS) sindromearen ezaugarri klinikoak eta hemodinamikoak deskribatzea da; entitate horren maiztasuna eta ezaugarri klinikoak oraindik ez daude behar bezala zehaztuta.

Metodoak:

Biomarkatzaile kliniko, hemodinamiko eta autoinmunitate serikoko biomarkatzaileen atzera begirako analisia POTak eta 79 kontrol parekatu dituzten 105 pazienterengan, adinaren eta sexuaren arabera. Adierazpen klinikoak eta komorbilitate garrantzitsuak erregistratzen dira. Parte-hartzaileek proba autonomiko kardiobaskular kuantitatibo ez-inbaditzaileak egin zituzten, honako hauek neurtuz: bihotz-maiztasunaren aldaketak (FC) eta presio arteriala (PA), sentikortasun barorrefleja (BRS), erresistentzia periferiko totala (TPR), bolumen sistolikoa (BS) eta bihotz-indizea arnasketa sakonari erantzuteko, baltsa-maniobra, 60^o-ko mahai baskulatzailerak eta larruazalaren eroankortasun elektrokimikoaren ebaluazio kuantitatiboa. POTak eta 15 kontrol dituzten 61 pazientetan, hartzaile adrenergikoen (AR) aurkako autoantigorputzak alfa1 (anti-a1AR), beta1 (anti-b1AR) eta beta2 (anti-b2AR) eta antigorputz antinuklearrak kuantifikatzen ditugu.

Emaitzak:

Artikulazioen hiperlaxotasuna eta neke kroniko-fibromialgiaren sindromea nabarmen ohikoagoak izan ziren POTSean. Alde esanguratsuak ikusten ditugu proba autonomiko kardiobaskularretan, EParen igoera handiagoarekin, inklinazio-testean 3 minutura TPR txikiagoa eta BRS handiagoa. AR anti-gorputzak nabarmen altuagoak izan ziren POTean (% 62) kontrol baino (% 17), antigorputz positibodun POT guztietan anti-a1ARekin alderatuta; POTen % 21,1ek anti-a1AR konbinazioa zuen beste AR antigorputz batzuekin. Palpitazioen eta intolerantzia ortostatikoaren presentzia nabarmen handiagoa izan zen anti-AR positiboak izan zituzten kasuetan.

Ondorioa:

Gure emaitzek iradokitzen dute anti-AR antigorputzen prebalentzia nabarmen handiagoa dela POTSen, eta antigorputz horien mailak lotutako sintomen presentziarekin lotzen dira. © 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introduction

Postural tachycardia syndrome (POTS) is the main cause of orthostatic intolerance in young people. It was first described in 1871 by Jacob Mendes Da Costa but it was not until 1990 that it was defined as the syndrome we know nowadays¹.

POTS is defined as symptoms of orthostatic intolerance accompanied by a heart rate (HR) increment of 30 bpm (or more than 40 bpm in adolescents), or greater than 120 bpm within 10 min of standing in the absence of orthostatic hypotension².

In some series, up to 50% of patients describe a precipitant (previous viral illness, pregnancy, surgery). Many patients also have non-orthostatic chronic symptoms due to frequent overlapping conditions. The principal comorbidities are chronic fatigue syndrome (CFS/ME), fibromyalgia, Ehlers-Danlos syndrome, headache, abdominal symptoms, and sleep disorders. Current treatments for POTS are only symptomatic, including nonpharmacological measures and if needed, drug the-

rapy. POTS is a heterogeneous syndrome rather than a unique disease. Its etiology remains unknown but it seems to be the result of a number of heterogeneous, overlapping pathophysiological processes. Based on different aspects from clinical features and ancillary testing and taking into account the associated pathophysiological mechanism, POTS has been classified into neuropathic and hyperadrenergic POTS. Recently an autoimmune subtype is gaining importance, with a growing number of cases reported in the medical literature³.

The presence of autoantibodies against the adrenergic receptors a1 (A1AR), b1 (B1AR) and b2 (B2AR) has been demonstrated in the serum of patients with POTS^{4,5}.

The inoculation of serum from patients into laboratory rabbits reproduces clinical findings and when these antibodies are eliminated from the blood of rabbits, the symptoms remit, all pointing to a possible pathogenic effect of the referred autoantibodies⁶.

Although the studies dedicated to antibody-mediated POTS are small (<20 cases), clinical improvement has been observed after intravenous immunoglobulin, rituximab and plasmapheresis in highly selected cases with autoimmune comorbidities^{7,8}, and controlled trials are underway to determine the efficiency of immunomodulatory therapies⁹. Therefore, to be able to identify this potentially treatable POTS subtype, it is essential to improve our knowledge of the phenotype and specific comorbidities of antibody-mediated POTS.

The aim of the present study is to improve the clinical characterization of patients with antibody mediated POTS, comparing them with patients with seronegative POTS and with controls.

Methods

Patient Selection.

We performed a cross-sectional study of 105 patients with POTS and 79 age and sex-matched controls. POTS patients fulfilled standard diagnostic criteria for this syndrome², including detection of an increase in heart rate (HR) ≥ 30 beats per minute or a HR > 120 beats per minute after 10 min of standing without any evidence of orthostatic hypotension. Participants were recruited in the Autonomic Unit of Cruces University Hospital (Barakaldo, Spain) between the years 2012 and 2020. Controls were selected based on their age and sex match with POTS patients from among all patients who had been evaluated in the Autonomic Unit for clinical purposes, and included healthy participants, patients with neurally mediated syncope or chronic pain. The study protocol was approved by the local Clinical Research Ethics Committee. All participants gave written informed consent prior to their participation in the study, in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Demographic data, clinical manifestations and comorbidities for POTS.

We recorded in all participants age, sex, the presence of clinical manifestations typically associated to POTS (dizziness, palpitations, headache, fatigue, orthostatic intolerance, abdominal symptoms, pain, excessive sweating and history of syncope) and history in clinical records of relevant comorbidities for POTS including fulfillment of diagnostic criteria for joint hypermobility (JH)¹⁰ or chronic fatigue syndrome-fibromyalgia (CFS/FM)¹¹ or history of autoimmune disease. In POTS patients, we additionally obtained age at the onset of symptoms, age at diagnosis and total duration of symptoms.

Quantitative autonomic function testing.

All participants underwent continuous non-invasive measurement of heart rate and blood pressure changes in response to standard cardiovascular autonomic tasks (deep breathing, Valsalva maneuver and 60° head-up tilt test)¹² with a Task Force Monitor (TFM) (CNSystems, Graz, Austria). Such TFM data was used to calculate ba-

rorreflex sensitivity (BRS), Valsalva ratio and changes in stroke volume (SV) and total peripheral resistance (TPR). In addition, in a subgroup of 97 POTS patients and 54 controls sudomotor function was quantified non-invasively in palms and soles with Sudoscan (Impeto Medical; Paris, France) as electro-chemical skin conductance (ESC), which is expressed in microSiemens (μ S).

Serum anti-adrenergic antibody testing.

The presence and levels of serum alpha 1 adrenergic receptor (A1AR), beta 1 AR (B1AR) and beta 2 AR (B2AR) auto-antibodies was determined in the 61 POTS patients and 15 controls that were included since 2019, date from which AR auto-antibodies identification was commercially available. The AR antibody determinations were performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the laboratory of Cell-Trend GmbH © (Luckenwalde, Germany). In addition, the presence of antinuclear antibodies (ANAs) was determined with ELISA in the local laboratory of our hospital.

Statistical analyses.

Demographical, clinical and autonomic tests data for POTS patients and controls were described using mean \pm standard deviation (quantitative variables) or frequencies (categorical variables). For group comparisons, Student's t-test (quantitative data) or Pearson chi-square test (categorical data) were used for variables with a normal distribution and Mann-Whitney U test for variables with a non-parametric distribution. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All the statistical analyses were performed using the SPSS Statistics for Windows version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Demographics and POTS clinical features and comorbidities.

The main demographic characteristics, clinical features and comorbidities of POTS for study participants are shown in Table 01. The 105 POTS patients included had a mean age of 36 years and 78% were women and did not have statistically significant age-sex differences with the control group. The mean age at diagnosis of POTS was 35.86 \pm 14 years. The proportion of participants meeting diagnostic criteria for JH or CFS / FM was significantly higher in the POTS group than in the controls group (JH: POTS 21%, controls 2.7%, $p = 0.02$; CFS / FM: POTS 13.3%, controls 2.7%, $p < 0.001$), while we did not observe significant group differences in the prevalence of autoimmune diseases. As expected, the frequency of the cardinal manifestations of POTS (orthostatic intolerance, palpitations, and dizziness) was significantly higher in the POTS group than in controls, and also that of the symptoms typically associated with POTS (Table I).

Tabla I
Demographics and POTS comorbidities and clinical manifestations.

n	POTS 105	Controls 79	p value NA
Age, years	35.9 (14.0)	39.1 (13.5)	0.1
Females, n (%)	82 (78.0)	61 (77.0)	0.88
POTS comorbidities			
Autoimmune disease, n (%)	17.0 (16.2)	10.0 (12.7)	0.5
Joint hypermobility, n (%)	22 (21.0)	2 (2.7)	0.02
CFS/FM, n (%)	14 (13.3)	2 (2.7)	<0.001
POTS clinical manifestations			
Dizziness, n (%)	90 (86.5)	32 (40.5)	<0.001
Palpitations, n (%)	47 (45.2)	7 (8.8)	<0.001
Orthostatic intolerance, n (%)	105 (100)	5 (6.3)	<0.001
Fatigue, n (%)	33 (31.4)	6 (7.6)	<0.001
Headache, n (%)	48 (46.0)	16 (20.3)	<0.001
Abdominal symptoms, n (%)	26 (25.7)	5 (3.8)	<0.001
Pain, n (%)	18 (18.8)	8 (6.3)	<0.001

All variables are represented as frequency (percentage) except for age, which is shown as mean (standard deviation). Abbreviations: CFS/FM: chronic fatigue syndrome/fibromyalgia; NA: not applicable SD: standard deviation.

Although the studies dedicated to antibody-mediated POTS are small (<20 cases), clinical improvement has been observed after intravenous immunoglobulin, rituximab and plasmapheresis in highly selected cases with autoimmune comorbidities^{7,8}, and controlled trials are underway to determine the efficiency of immunomodulatory therapies⁹. Therefore, to be able to identify this potentially treatable POTS subtype, it is essential to improve our knowledge of the phenotype and specific comorbidities of antibody-mediated POTS.

Cardiovascular and sudomotor autonomic function.

As expected, in the tilt table test POTS patients had significantly higher absolute HR values at each timepoint and higher increase in HR with respect to baseline than controls, while no significant group differences were found in systolic blood pressure (Table II). In addition, we observed that overall TPR was lower in POTS than in controls during head-up tilt test, being this difference significant for the absolute value of TPR at minute 3 and for the change of TPR from baseline to minute 3. Moreover, we observed a significantly higher BRS at rest in POTS (17.7 +/- 10.8 msec / mmHg) compared to controls (13.2 +/- 10.3 msec / mmHg) (p< 0.01). We did not observe differences between POTS and controls at baseline (supine) position in HR or SV nor in Valsalva

ratio. However, we did observe alterations at three minutes of passive tilt at 60° with a significant decrease in SV with respect to decubitus in patients with POTS when compared to controls. Regarding sudomotor function, although POTS patients tended to have lower ESC values than controls, the differences were not significant.

Anti-adrenergic receptor antibodies and their relation with clinical manifestations and comorbidities of POTS.

Serum A1AR, B1AR and B2AR were tested in 61 POTS patients and 15 controls.

Sixty-two percent of POTS patients versus only 17% of controls had one or more types of autoantibodies against AR (p<0.001). In the first place, the A1ARs were present in all the seropositive cases. Second of importance, B1AR antibodies were detected in 16% of POTS patients with positive anti adrenergic antibodies (in 8% with A1AR and in 8% with A1AR and B2AR). Finally, B2AR was detected in 13% of POTS patients with positive anti AR antibodies (in 5% together with A1AR and in 8% together with A1AR and B1AR).

When comparing AR-antibody-positive and -negative POTS patients in terms of their clinical manifestations, the presence of comorbidities and systemic autoimmunity markers (ANAs), we observed several

Tabla II
Cardiovascular and sudomotor autonomic function outcomes.

		POSTS	Control	Value
HR HUTT, bpm	Baseline (supine)	77.14 (12.67)	71.23 (13.05)	<0.02
	3 min	98.6 (17.86)	81.6 (15.75)	<0.001
	10 min	99.43 (18.46)	82.73 (12.91)	<0.001
	Max HR	118.6 (14.9)	96.03 (13.9)	<0.001
SBP HUTT, mmHg	Baseline (supine)	108.0 (14.7)	110.7 (18.6)	0.3
	3 min	129.3 (20.1)	129.80 (21.9)	0.2
	10 min	125.7 (19.1)	121.3 (16.1)	0.1
TPR HUTT, dyne*s/cm ⁵	Baseline (supine)	1141 (335.1)	1281.7 (335.0)	0.15
	3 min	1417.3 (423.9)	1633.1 (121.1)	0.001
	10 min	1344.6 (425.0)	1485 (384.6)	0.18
Δ SV HUTT, ml	3 min	18.6 (19.6)	12.6 (12.8)	0.2
	10 min	19.86 (16.01)	14.84 (15.81)	0.37
BRS HUTT, msec / mmHg	Baseline (supine)	17.7 (10.8)	13.2 (10.3)	0.008
Valsalva ratio		1.42 (0.39)	1.34 (0.35)	0.2
ESC, ms	Hands	71.1 (14.3)	77.8 (11.4)	0.4
	Feet	73.2 (15.5)	74.6 (14.1)	0.7

Abbreviations: HUTT: Head-up Tilt Test; HR: hearth rate measured in beats per minute (bpm); SBP: systolic blood pressure measured in millimeters of mercury (mmHg); TPR: Total Peripheral Vascular Resistance measured in dyne*s/cm⁵ (ratio between dyne per second and centimeter raised to the fifth power); Δ SV: decrease of stroke volume (or volume of blood pumped from the left ventricle per beat) from baseline in milliliters (ml); BRS: baroreflex sensibility measured in milliseconds per mmHg; ESC: electrochemical skin conductance measured in microsiemens (ms).

notable differences. First, 62% of A1AR antibody-positive POTS patients described tachycardia and palpitations while they were referred in only 24% of seronegative POTS patients ($p < 0.001$). Orthostatic intolerance was present in 57% of AR seropositive POTS patients while only 15% of seronegative patients had it ($p < 0.001$).

Fatigue and sensitive symptoms were also more frequent in patients with AR antibodies ($p < 0.001$). Of note, we observed a significant correlation between the levels of A1AR antibodies and the presence of palpitations ($cc=0.25$; $p < 0.001$) and orthostatic intolerance ($cc=0.29$; $p < 0.001$). Regarding POTS comorbidities, CFS/FM was present in 28% of AR seropositive patients while it appeared in 5% of seronegative patients ($p < 0.04$).

Interestingly, although we did not observe differences in the history of autoimmune disease between AR positive and AR negative POTS patients, the presence of ANAs was significantly higher in AR seropositive POTS with 11 cases (18%) compared to no ANA-positive case

detected in AR seronegative POTS ($p=0.011$). Finally, when we compared the results of autonomic cardiovascular tests and sudomotor function between AR seropositive and AR seronegative POTS, we did not observe significant group differences.

Discussion

In this study, we present one of the largest series in the literature on POTS associated to anti-AR antibodies and we compare its clinical characteristics and comorbidities with those of seronegative POTS patients and controls. As the most relevant results, we observed that in comparison with seronegative POTS, the AR antibody-positive POTS patients reported more frequently symptomatic tachycardia, palpitations and orthostatic intolerance, with the presence of these symptoms being significantly correlated with the levels of A1AR antibodies. Moreover, the prevalence of CSF / FM and positive ANAs was significantly higher in AR antibody-positive than in antibody-negative POTS, which supports the possible pathophysiological relationship of

CFS/FM and systemic autoimmunity background with AR antibody-mediated POTS. The presence of autoantibodies against the A1AR and B1/B2AR in the serum of patients with POTS is now well established and the pathogenic effect of such antibodies has been shown in rabbits⁴.

Our results showed that anti-AR antibodies are present in 62% of patients with POTS (and in only 17% of controls), being anti-A1AR the most frequently detected antibody (100% of anti-AR positive cases), either alone (79%) or associated with anti-B1AR, anti-B2AR or both (21%), and anti-B1AR the second most frequent (16% of anti-AR positive cases), always in combination with anti-A1AR or anti-B2AR. The reason for a higher frequency of cardiovascular symptoms of POTS in anti-AR antibody positive patients and the relationship of these symptoms with higher serum levels of anti-AR antibodies could be related with the varying allosteric effects of AR antibodies, which may cause a positive modulatory effect upon B1AR and a negative modulatory effect on A1AR activity⁴.

As previously pointed out, the modulation by the antibodies of the effect of norepinephrine explains why the symptoms appear fundamentally on standing. The evidence in the use of immunomodulatory therapy in POTS associated to anti-AR antibodies is limited to a small number of case reports. Pending further evidence, immunomodulatory therapies are not recommended unless a systemic autoimmune background is confirmed¹³.

Our work has some limitations. First, the information has been collected retrospectively which may lead to some loss of information. Second, antibodies were only determined in patients who were studied in the last years in the center, since they were not previously available. We did not perform other autoantibodies that have been described in POTS such as antibodies against ganglionic acetylcholine receptor subunit alpha³¹⁴, muscarinic acetylcholine M4 receptor¹⁵ and angiotensin II type 1 receptor¹⁶. Finally, specific studies with larger samples of patients will be necessary to confirm our findings.

In conclusion, this paper extends prior knowledge on antibody-mediated POTS showing the idea that these patients have differential phenotypic characteristics with respect to anti-AR antibody negative POTS, with higher prevalence of cardiovascular manifestations (palpitations, orthostatic intolerance), higher frequency of CFS / FM comorbidity and of positive serum ANAs. Future studies specifically dedicated to unveiling the physiopathology, clinical features and immunotherapy response of anti-AR antibody positive POTS are warranted to improve our management of this potentially treatable condition.

Acknowledgments.

The authors want to thank all the patients and participants involved in the study.

Competing interests.

None of the authors have any conflicts of interest or financial ties to disclose.

Funding.

No funds, grants, or other support was received.

Ethical approval.

The study was approved by the local ethics committee and patients gave written informed consent before inclusion in the study, in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Author contributions.

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Tamara Fernández Valle, Marian Acera and Juan Carlos Gomez-Esteban. The first draft of the manuscript was written by Tamara Fernández Valle and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References.

1. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1207-28. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.059.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 2011;161:46-8. doi: 10.1016/j.autneu.2011.02.004.
3. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, Green EA, Shibao CA, Okamoto LE, et al. The face of postural tachycardia syndrome - insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med.* 2019;286:438-48. doi: 10.1111/joim.12895
4. Fedorowski A, Li H, Yu X, Koelsch KA, Harris VM, Liles C, et al. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace.* 2017;19:1211-9. doi: 10.1093/europace/euw154.
5. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000755. doi: 10.1161/JAHA.113.000755.
6. Li H, Zhang G, Zhou L, Nuss Z, Beel M, Hines B, et al. Adrenergic autoantibody-induced postural tachycardia syndrome in rabbits. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013006. doi: 10.1161/JAHA.119.013006.
7. Goodman BP. Immunoresponsive autonomic neuropathy in Sjögren syndrome-case series and literature review. *Am J Ther.* 2019;26:e66-e71. doi: 10.1097/MJT.0000000000000583.
8. Hendrickson JE, Hendrickson ET, Gehrie EA, Sidhu D, Wallukat G, Schimke I, Tormey CA. Complex regional pain syndrome and dysautonomia in a 14-year-old girl responsive to therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2016;31:368-74. doi: 10.1002/jca.21407.

Tabla III
Adrenergic receptor auto-antibodies in POTS and controls.

	POTS	Controls
n tested	61	15
Negative	23 (38%)	11 (73%)
Positive	38 (62%)	4 (17%)
A1AR	30 (79%)	4 (100%)
A1AR + B1AR	3 (8%)	0
A1AR+B2AR	2 (5%)	0
A1AR + B1AR + B2AR	3 (8%)	0

9. Vernino S, Stiles LE. Autoimmunity in postural orthostatic tachycardia syndrome: Current understanding. *Auton Neurosci*. 2018;215:78-82. doi: 10.1016/j.autneu.2018.04.005.
10. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol*. 2007;34:798-803.
11. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-9. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
12. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp*. 2011;19:2502. doi: 10.3791/2502.
13. Cutsforth-Gregory JK, Sandroni P. Clinical neurophysiology of postural tachycardia syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:429-45. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00066-7.
14. Watari M, Nakane S, Mukaino A, Nakajima M, Mori Y, Maeda Y, et al. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:486-92. doi: 10.1002/acn3.524.
15. Gunning WT 3rd, Kvale H, Kramer PM, Karabin BL, Grubb BP. Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with elevated G-Protein coupled receptor autoantibodies. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013602. doi: 10.1161/JAHA.119.013602.
16. Yu X, Li H, Murphy TA, Nuss Z, Liles J, Liles C, et al. Angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008351. doi: 10.1161/JAHA.117.008351.

NOTA HISTÓRICA



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):74-82

Oskar Panizza (1853-1921). Escritor maldito, psiquiatra y enfermo mental

Pacheco-Larrucea Sonsoles^a, Rahmani-El-Ouachekradi Reda^b, Medrano-Albéniz Juan^c, Markez-Alonso Iñaki^d, Martínez-Azumendi Óscar^d, Pacheco-Yáñez Luis^{c,d}

(a) Centro DAP de Psicología y Psiquiatría. Enfermera. Bilbao, España.

(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Red de Salud Mental de Bizkaia. Psiquiatra. Euskadi, España.

(c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Integrated Health Organization. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces-Bizkaia. Barakaldo, España.

(d) Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Historia de las Ciencias Médicas y de la Salud. Psiquiatra. Bilbao, España.

Recibido el 18 de abril de 2022; aceptado el 10 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Oskar Panizza.
Bernhard von Gudden.
Literatura y psiquiatría.
El concilio de amor.
La inmaculada concepción de los Papas.
Diario de un perro.

Resumen:

Oskar Panizza fue un escritor y psiquiatra alemán, contemporáneo de Freud y Kraepelin. Realizó la especialidad con el maestro de este último, Bernhard von Gudden, famoso además por fallecer ahogado junto a su ilustre paciente, el rey Luis II de Baviera. Muy crítico con la religión católica, Panizza escribió, entre otros, los libros "El concilio de amor", "La inmaculada concepción de los Papas" o "Diario de un perro". Contrajo la sífilis en su juventud, fue censurado y condenado a prisión por sus obras literarias y murió internado como el único paciente psiquiátrico de un sanatorio, tras muchos años de permanecer en el mismo. © 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Oskar Panizza.
Bernhard von Gudden.
Literatura eta psikiatria.
Maitasun-kontzilia.
Aita Santuen ikuskera garbia.
Zakur baten egunerokoa.

Oskar Panizza (1853-1921). Idazle gaiztoa, psikiatra eta gaixo mentala

Laburpena:

Oskar Panizza idazle eta psikiatra alemaniarra izan zen, Freud eta Kraepelinen garaikidea. Azken honen maisuarekin, Bernhard von Guddenekin, egin zuen espezialitatea, Bavariako Luis II.a erregearekin itota hil zelako. Erljio katolikoarekin oso kritiko, Panizzak, besteak beste, honako liburu hauek idatzi zituen: El concilio de amor eta La inmaculada concepción de los Papas. Sifilisa hartu zuen gaztetan, zentsuratu eta espetxeratu egin zuten bere literatura lanengatik, eta erietxe bateko paziente psikiatriko bakar gisa hil zen, bertan urte asko eman ondoren.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Oskar Panizza (1853-1921). Damned writer, psychiatrist and mentally ill**Abstract:**

Oskar Panizza was a German writer, also a psychiatrist, contemporary of Freud and Kraepelin. He trained as a specialist with Bernhard von Gudden, famous for being the teacher of Kraepelin and also for drowning along with his famous patient, King Louis II of Bavaria. Critical especially with the Catholic religion, Panizza wrote, among others, the books "The Love Council", "The Immaculate Conception of the Popes" or "Diary of a Dog." He contracted syphilis in his youth and was censored and sentenced to prison for his literary works. He died interned as the only psychiatric patient in a sanatorium, after many years of being there.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Oskar Panizza.
Bernhard von Gudden.
Literature and psychiatry.
The Love Council.
The Immaculate Conception of the Popes.
Diary of a Dog.

Leopold Hermann Oskar Panizza fue un escritor, también psiquiatra, nacido en Bad Kissingen (Baviera, Alemania) el 12 de noviembre de 1853¹⁻³ y contemporáneo de los dos neuropsiquiatras más famosos de toda historia de la Psiquiatría: Sigmund Freud y Emil Kraepelin, quienes nacieron tres años después⁴.

Su madre, Matilde (1821-1915), era escritora y publicaba sus textos bajo el pseudónimo de "Siona, aunque escribía casi exclusivamente sobre temas religiosos¹. Descendía de unos aristócratas hugonotes llamados Meslère, que se establecieron en Sonneberg (Sajonia) en el siglo XVII, cambiándose el nombre a Mechthold, familia de la cual provenía María, la abuela materna de Oskar¹⁻³. Esta se casó con un comerciante llamado Johann Nepomuk Speeth³ y aunque su marido le había prometido que sus hijos serían educados en la fe protestante, cuando se trasladaron a la ciudad católica de Wuzburgo, él decidió romper la promesa y bautizó a Matilde en el catolicismo. Pero Speeth falleció en 1833, dos meses antes de que ella recibiera la primera comunión, lo que permitió a Matilde retomar la religión protestante^{1,2}. En la familia materna existían varios antecedentes psiquiátricos graves, sobre todo en varios hermanos de la madre, uno de los cuales fue diagnosticado de "locura religiosa", falleciendo en un manicomio hacia 1884³, mientras que otro tío se suicidó siendo joven¹.

El apellido paterno, Panizza, proviene originariamente de la región italiana de Pisa, donde se sitúan los antepasados de la familia en el siglo XIII, quienes parece que posteriormente se establecieron como pescadores en el Lago de Como. El abuelo paterno, Andrea Bonaventura Leopoldo Panizza (1772-1833), se dedicó a la venta ambulante, llegando en 1794 a Wuzburgo (Alemania), donde se convirtió en un adinerado comerciante. Se casó con Anna Schulz³ y tuvieron 14 hijos, uno de los cuales se llamaba Karl (1808-1855), padre de nuestro protagonista¹⁻³.

Karl insistió desde antes de casarse en que todos sus hijos tendrían que ser educados en el catolicismo. Ante la oposición de su futura mujer, ambos acordaron que todos los descendientes se convertirían en católicos o protestantes dependiendo de si su primer hijo era un niño o una niña, respectivamente¹. Sin embargo, poco antes de la boda, el padre amenazó con suspender el enlace si Matilde no firmaba un documento autorizando el bautismo católico para sus hijos. Finalmente, esta aceptó el chantaje y como consecuencia de ello, y a pesar de que la primera en nacer fue una niña, los hijos fueron católicos¹.

Los padres se casaron el 17 de abril de 1844¹, a los pocos días de conocerse³; se instalaron en el estado católico de Baviera y tuvieron cinco hijos³, siendo Oskar el cuarto de ellos. Sus hermanos fueron María (1846-1925), Félix (1848-1908), Karl (1852-1916) e Ida (1855-1922)^{1,3}. El padre falleció de tifus en 1855, y se repitió en cierta manera la historia religiosa familiar, ya que el progenitor autorizó en su lecho de muerte a la madre el que los hijos pudieran ser educados en el protestantismo², cosa que esta solicitó rápidamente a las autoridades^{1,2}. Sin embargo, dado que la libertad religiosa no existía en Alemania (se instauraría hacia 1870⁵), el estado bávaro nombró un tutor católico para los niños y como reacción Matilde les trasladó a diversas ciudades protestantes, entre ellas a Suabia y Hanau, pero fue multada por ello³. Recurrió y perdió varios procesos judiciales, pero finalmente obtuvo la autorización para sus propósitos a través del rey Maximiliano II de Baviera^{1,3,5}.

Karl se había dedicado a regentar el hotel de lujo Russischer Hof, heredado del abuelo de Oskar³ y fue descrito -al parecer incluso por su propio hijo¹- como un tirano, inestable, aficionado al juego, mal marido y peor padre. Nos llama mucho la atención que Oskar pudiera haberse formado una opinión tan firme de la per-

a: Según los autores que se consulten, el número de hijos que tuvo el matrimonio varía entre 3 y 7. Nosotros hemos decidido seguir el texto de P. Brown¹ porque nos parece el mejor documentado, ya que da las fechas de nacimiento y fallecimiento de cada hijo y por otro lado es considerado uno de los autores mejor especializados en Panizza. Es posible (así lo hemos leído en un comentario superficial) que algún hijo del matrimonio naciese muerto, lo que quizás explicaría las diferencias numéricas encontradas.



Figura 1. Fotografía de Oskar Panizza, hacia 1895, a los 42 años de edad; época de la publicación de “El concilio de amor”. Obtenida de: https://de.wikipedia.org/wiki/Oskar_Panizza.

sonalidad de su padre, al que apenas pudo conocer, lo que induce a pensar que la misma estuvo muy influida por comentarios posteriores de su entorno. Los padres de Oskar tenían frecuentes disputas, especialmente por temas religiosos, siendo probable que estos conflictos dejaran una importante impronta familiar que influyera relevantemente en la temática de las obras de nuestro autor, como veremos después.

Oskar mantenía una especial relación con su madre^{2,6}, quien había decidido que fuera eclesiástico, aun-

que él quería dedicarse a la música⁴. Desde 1860 recibió lecciones escolares privadas² y en 1863, con 10 años de edad, fue matriculado en un instituto luterano privado en Kornthal (Württemberg)¹; si bien más tarde Panizza escribió que había acabado harto de la religión, tanto por las enseñanzas de su madre como por las del instituto². En 1868, comenzó a estudiar piano, a la vez que fue a la escuela secundaria en Schweinfurt (Baviera)².

En 1870, tras dos años con altas calificaciones, acudió a una escuela de Munich para continuar los estudios

religiosos, viviendo con su tía materna y el marido de esta, el pastor Gottfried Feez^{2,3}. Su rendimiento escolar empeoró considerablemente allí y le planteó a su madre abandonar los estudios y convertirse en comerciante. Para intentar convencerle de lo contrario, ella pasó el invierno de 1871-72 en Munich viviendo con Oskar, mientras este acudía irregularmente a la Escuela de Comercio y asistía al Conservatorio¹. Meses después trabajó brevemente en el banco judío Bloch&Co, de Núremberg, para finalmente acabar regresando a Munich³.

En 1873 se alistó voluntariamente durante un año en un regimiento de infantería para realizar parte del servicio militar, el cual le resultó muy desagradable y estuvo a punto de desertar^{1,5}. Finalmente, en 1874, tras sobrevivir a una epidemia de cólera, regresó al conservatorio de Munich, acudiendo también a algunas clases de Filosofía en la Universidad¹.

Pero luego sus planes cambiaron radicalmente y tras graduarse con excelentes notas en la escuela de Schweinfurt^{1,2} se matriculó en la Facultad de Medicina de Munich, durante en el curso 1876-77^b, convirtiéndose en alumno protegido del profesor Hugo W. von Ziemssen. Este patólogo alemán era entonces director del hospital general de la ciudad^{1,4} y es recordado por dirigir un ingente tratado de Patología Médica, cuya primera edición constaba de 17 volúmenes, escritos entre 1874 y 1885 y traducidos al español en 22 volúmenes entre 1887 y 1901⁷, con el título "Tratado enciclopédico de patología médica y terapéutica, publicado bajo la dirección del Dr. H. Ziemssen y traducido al castellano por el Dr. Francisco Vallina"⁷.

Panizza se doctoró cum laude en 1880 o 1881^c, bajo la dirección de Ziemssen, con un trabajo titulado "Über Myelin, Pigment, Epithelien und Micrococcen im

Sputum"^{1,4,8,9} y después trabajó unos meses en un hospital de campaña para completar su obligación militar, siendo nombrado asistente de segunda clase¹.

Una de las consecuencias negativas de su vida universitaria fue contraer la sífilis debido a su relación con prostitutas, a resultas de la cual padeció de por vida una lesión gomosa en la pierna derecha^{1,4}. Aunque algún autor señala que en realidad las lesiones fueron consecuencia de una infección crónica ósea, como resultado de una caída en la infancia^{2,3,7}, Panizza estaba convencido de su origen luético. En su esbozo autobio-gráfico razona que uno de los motivos de su oposición al matrimonio y a la paternidad era su decisión de no procrear, dada la existencia de abundantes patologías psiquiátricas en su familia materna y su convicción de padecer

una sífilis, lo cual supondría generar a sa-biendas una descendencia "decrépita"; algo "criminal" tratándose de un médico con co-nocimiento del problema¹⁰. En todo caso, parece que como estudiante era conocido con el apodo de "Mephisto", y le gustaba exhibirse como un genio afectado por la locura sifilítica³.

En 1881 se trasladó a París, con cartas de recomendación de Ziemssen para ampliar sus estudios médicos, pero allí se dedicó fundamentalmente a estudiar Literatura y a asistir al teatro^{1,3}. En 1882 volvió a Munich para especializarse en Neuropsiquiatría en el "Oberbayerische Kreisirrenanstalt", bajo el magisterio de B. von Gudden, donde parece que coincidió brevemente con Emil Kraepelin^{6,9}.

B. von Gudden no solo es famoso por haber sido el maestro de E. Kraepelin, sino que pasó a la Historia por las extrañas circunstancias que rodearon su muerte, ya que falleció ahogado junto al rey Luis II de Baviera, apodado el "rey loco"^{11,12}, quién fue declarado oficialmente enfermo por una comisión técnica en la que ocupaba un lugar destacado B. von Gudden.

Este redactó un informe -firmado posteriormente también por otros especialistas- afirmando que el rey sufría de locura paranoica y que debía ser declarado incurable. Lo más destacable del peritaje es que ni von Gudden ni sus colegas llegaron a examinar previamente al rey, quién se opuso activamente a la medida pero terminó siendo apartado del trono, al ser declarado enfermo mental¹¹. El fallecimiento de ambos tuvo lugar pocos días después, al aparecer los dos cuerpos ahogados en el lago de Starnberg -cercano al castillo de Berg- tras haber salido solos a pasear. El pormenorizado análisis de los investigadores permite suponer que el rey se introdujo en el agua con ánimo suicida y el psiquiatra quiso evitarlo, pero su paciente luchó contra él y lo ahogó, para suicidarse después^{11,12}. Por justicia poética -añadimos nosotros- también cabría pensar en una "real" venganza...

Volviendo a Oskar Panizza, parece que no tenía buena relación con B. von Gudden^{1,2,4,6,9}. Entre esto, su afición a las letras y una serie de hechos sucedidos en aquellos años, como fueron los dos intentos de suicidio de su hermana Ida, la muerte de su tío en el manicomio y el padecimiento personal de un episodio depresivo de casi un año de duración^{3,4,6,9}, abandonó la Psiquiatría hacia 1884-1885, estableciéndose brevemente como médico general en Munich donde apenas trabajó, ya que se movió casi exclusivamente en círculos de artistas dedicándose fundamentalmente a la Literatura, objetivo ya

b: Las fechas de matriculación de la carrera varían según los autores consultados. Brown (1983)¹ señala que se matriculó en 1877, y Düsterberg (2004)² que lo hizo en el curso 1876/77; lo que parece más probable ya que, como se verá después, la tesis doctoral la leyó en 1880 o 1881. En cualquier caso, nos llama la atención el escaso tiempo que tardó en acabar estos estudios, en contraste con los de secundaria. Dando por buenos los plazos más largos, tardó cinco años en acabar Medicina (1876-1881), que se convertirían en cuatro (1877-1880) si seguimos el estudio de Brown (1983)¹.

c: Las fechas de la tesis doctoral también varían según los autores consultados. Brown (1983)¹, Düsterberg (2004)² y Pérez-Rincón (2016)⁴ sitúan su lectura en 1880 y Müller (2000)⁹ lo hace en 1882, suponemos que, por error, porque en su bibliografía data el trabajo en 1881. Sin ningún género de dudas, la tesis fue editada por J. B. Hirschfeld (Leipzig) en 18818, y por ello probablemente fuera leída en 1880.

claro desde su visita a París¹. Además, su economía era razonablemente buena, al obtener, tras diversas disputas con su madre, una herencia cifrada en seis mil marcos anuales de la época, producto en parte de la venta del hotel familiar^{2,3}.

En 1885 se marchó a Londres para estudiar durante un año literatura inglesa, aunque también trabajó para el British Museum^{1,4}. En ese año publicó el primero de una serie de libros de poesía, que no tuvieron ningún éxito. Años después, ya de nuevo en Alemania, se adscribió a la "Gesellschaft für modernes Leben" ("Sociedad para la Vida Moderna")^{1,3,9}, fundada en 1890 por el escritor naturalista M.G. Conrad, quien también era editor, desde 1885, de la influyente revista "Die Gesellschaft"^{1,3}. Entre 1890-1896, Panizza publicó más de cuarenta artículos en dicha revista, desde críticas teatrales hasta consideraciones teóricas sobre la prostitución, sobre la cual defendía que las diferencias entre las esposas y las prostitutas no eran tantas y que la causa de la prostitución eran los hombres y no las mujeres¹. También en esa época comenzó a dar conferencias, siendo famosa la titulada "Genie und Wahnsinn" ("Genio y locura"), publicada en 1891 y en la que refutaba ciertas tesis de Cesare Lombroso respecto a las relaciones entre la genialidad y la locura^{1,5}.

En 1892 publicó "Aus dem Tagebuch eines Hundes" ("Diario de un perro") quizás su primer libro de cierto éxito, en el que mostraba el mundo desde la perspectiva imaginaria de un perro, con una crítica fabulada del hombre y la decadencia de la civilización^{1,3,13}.

Al año siguiente, 1893, Panizza publicó una obra burlesca, "Die unbefleckte Empfängnis der Päpste" ("La Inmaculada Concepción de los Papas"), relacionada con la proclamación por Pío IX, en 1854, del dogma de la Inmaculada Concepción de María¹⁴, con la que comenzó un anticatolicismo militante. En el satírico texto -cuya autoría atribuía a un cura español llamado Martín, apareciendo Panizza como su traductor al alemán, suponemos que para evitar la censura^{1,4}- reclamaba para los Papas el privilegio de la inmaculada concepción de la virgen María y proponía que dicha condición se extendiese a todos ellos "con todas las consecuencias embriológicas, antropológicas y teológicas"⁴. A pesar de su estratagema, esta obra fue censurada en Alemania y confiscada por la Fiscalía³.

Sin embargo, el trabajo que más iba a cambiar la vida de nuestro protagonista fue "Das Liebeskonzil" ("El concilio de amor"), que se publicó en Zürich en octubre de 1894^{1,2}. Subtitulado "Una tragedia celestial en cinco actos", la obra se desarrolla en 1495 y tiene como eje central la sífilis^{1,4,15}. En escenas que alternan entre el Cielo, el Infierno y el Vaticano, surge la enfermedad venérea como la venganza de Dios sobre los hombres y mujeres, especialmente hacia el papa Alejandro VI (Rodrigo de Borgia) y su corte.

Pero lo más provocador fue la descripción de Dios padre, quien aparece como un viejo decrepito y senil, de Jesús casi como un débil mental y de María, obsesionada por el sexo y cansada de ser virgen. Entre ellos de-

ciden pactar con el Diablo para que se desate una plaga que castigue a los hombres y para instrumentalizarla, Satanás y Salomé engendran una hermosa mujer que esparcirá la enfermedad entre los humanos, devastando sus cuerpos, pero permitiendo la posibilidad de salvación de sus almas^{1,4}.

El Fiscal del Estado encontró en esta obra al menos noventa y tres blasfemias y Panizza fue encausado por delitos contra la religión^{1,5}. Como anécdota señalaremos que, en 1980, ya reinstaurada la democracia en nuestro país, la representación teatral de esta obra por el grupo Lliure fue censurada por la Dirección General de Teatro¹⁶.

Panizza pudo haberse escapado al extranjero para librarse del juicio⁵, pero decidió defenderse personalmente en el mismo -tampoco debía ser fácil que encontrase a alguien dispuesto a hacerlo por él-, lo que no impidió que el 30 de abril de 1895³ fuera condenado a un año de prisión, confiscándose los ejemplares que existían en Alemania^{1,3}. Panizza fue arrestado en la misma sala judicial y liberado temporalmente después de permanecer tres semanas encarcelado, con una fianza inusualmente alta de 80.000 marcos, en espera de la decisión final del Tribunal de Leipzig³, hasta que en julio de 1895 fue definitivamente a prisión¹. Esto supuso la mayor condena hasta entonces para un literato germánico a cuenta de sus obras^{3,6} y primero estuvo brevemente en la cárcel de Núremberg y luego en la de Amberg, al empeorar la lesión sifilítica de su pierna⁴. Su familia trató inútilmente de liberarlo alegando que sufría un trastorno mental, ya que la prisión hizo una notable mella en su salud, a tenor de lo que describieron sus amigos cuando cumplió la condena^{1,4}.

En agosto de 1896 salió de la cárcel y en octubre dejó Baviera, donde residía, emigrando a Zurich con la intención de renunciar a la ciudadanía alemana y nacionalizarse en Suiza^{1,4,6}. Como ningún editor quiso publicar los diarios que había escrito en la cárcel, en 1897 fundó su propia editorial "Zürcher Diskussionen"^{1,3,4,9}, bajo la cual empezó a publicar un periódico donde escribía muchas veces con pseudónimos, tales como Hans Kister-maecker, Louis Andrée o Hans Dettmar¹.

Según H. Pérez-Rincón⁴ -psiquiatra y el único biógrafo hispano que hemos encontrado de nuestro personaje- con el paso de los años los artículos eran cada vez más extraños, probablemente expresando ya la progresiva desintegración mental de su autor^{4,9}; entre ellos uno, hacia 1900, titulado "Das Schwein in poetischer, mitologischer und sittengeschichtlicher Beziehung" (algo así como "El cerdo en sus aspectos poéticos, mitológicos e histórico-culturales")^{1,4}. Otro ejemplo sería el libro titulado "Psychopatia criminalis. Anleitung um die vom Gericht für notwendig erkantten Geisteskrankheiten psychiatrich zu eruieren und wissenschaftlich festzustellen. Für Ärzte, Laien, Juristen, Vormünder, Verwaltungsbearbeiter, Minister etc." (Zurich. 1898). En castellano⁵ podría traducirse como "Psicopatía criminal. Instrucciones para identificar psiquiátricamente y determinar científicamente las enfermedades menta-

les reconocidas por el tribunal. Para médicos, profanos, juristas, tutores, funcionarios públicos, ministros, etc.” y en el texto afirmaba, burlándose a la vez de la justicia y la Psiquiatría, que “la libertad de pensamiento no era sino una forma de psicosis criminal que debía ser absolutamente perseguida en todos los niveles”^{4,5}.

Parece que, a partir de ese año de 1898, su deterioro mental había ido en aumento, siendo expulsado de Suiza tras la denuncia de Olga Rumpf, una prostituta de 15 años a la que había contratado como modelo para fotografiarla desnuda^{1,4,9}. Se marchó a París, declarando al káiser Guillermo II culpable de su expulsión y manifestando un odio hacia todo lo alemán, hasta el punto de que a partir de entonces decidió hablar en francés y apenas volvió a hacerlo en lengua germánica⁴. Algunos autores señalan que, si bien la expulsión de Suiza se había ajustado a una normativa legal -en Zurich existía una ley que prohibía la prostitución⁵-, el motivo real fue que nuestro autor resultaba muy incómodo a las autoridades por sus polémicas obras^{1,3,5}.

En París vivió prácticamente en la pobreza y casi dejó de escribir. La edición de su último libro, titulado “Parisjana. Deutsche Verse aus Paris” (1899), fue pagada por él mismo y vendida a precio de coste⁴. Eran unas poesías donde ya la enfermedad mental se hacía evidente, pues en las mismas la emprendía contra el káiser Guillermo II, a quien consideraba enemigo público de la Humanidad y de la cultura⁴. Este texto se lo dedicó a M.G. Conrad, a quien antes hemos hecho referencia, considerado por Panizza como el padre de la literatura alemana moderna. Sin embargo, parece que Conrad rechazó públicamente esa dedicatoria, probablemente por temor a las represalias políticas^{1,3,4}.

Al margen de ello, fue censurado de nuevo en Alemania por esta obra; se dictó orden de captura contra él y hacia 1900 se le embargaron los bienes que poseía en su país^{2,3}. Suponemos que esto provocaría el refuerzo de su delirio frente al Káiser, pero, a pesar de ello y dado que tenía grandes dificultades económicas, en 1901 regresó a Munich, donde se presentó al juzgado reclamando sus posesiones^{3,5}. Fue condenado sin proceso a la cárcel, desde donde fue trasladado cuatro meses después a un hospital psiquiátrico, el cual -para su oprobio- resultó ser el mismo donde había realizado la especialidad, el “Oberbayeris-che Kreisirrenanstal”, permaneciendo allí unas seis semanas tras ser diagnosticado de paranoia^{4,6,9}.

Posteriormente, fue detenido de nuevo, siendo puesto en libertad sin juicio gracias al extenso informe, de más de 70 páginas, realizado por el Dr. Ungemach, entonces director médico asistencial del hospital psiquiátrico^{1,9,10}. Tras ello volvió a París durante unos tres años,

publicó unos cuantos artículos y pidió ayuda económica a sus familiares y conocidos, quienes se la negaron. Su reacción fue restringir sus relaciones sociales, lo que debió causar una gran impresión a sus amigos, a tenor de lo que uno de ellos escribió a un conocido común: “Panizza va perfeccionando cada vez más su locura...”¹⁰.

Por esa época comenzó a presentar alucinaciones auditivas, descritas por él mismo en forma de “pitidos” y sonidos de instrumentos^{6,10}. También se ha reseñado que padeció un síndrome de Capgras y alucinaciones olfatorias y cenestésicas^{9,17}, aunque otros autores consideran excesivo realizar retrospectivamente este diagnóstico⁶. A la par, sus trastornos delirantes fueron en aumento y su discurso se centraba en que el gobierno alemán le espiaba con la ayuda de detectives franceses; y si bien es muy probable que este delirio persecutorio tuviera cierta base de realidad, Panizza también creía que copiaban y editaban sus libros sin su permiso^{1,6,10}.

En esa época elaboró un manuscrito de 180 páginas que tituló “Imperjalja”¹⁰, en el que describió una conspiración internacional y el importante papel del autor al desenmascararla. En ella tendrían una posición central el malvado emperador Guillermo II y su némesis Otto von Bismarck. El texto describe las fuentes que para Panizza sostenían su convicción delirante, como recortes de periódicos y fotografías, que interpretaba como mensajes codificados referidos al Kaiser. También denunciaba la existencia de una red de intriga en la que implicaba a Jack el Destripador, Byron, Baudelaire, Verlaine o León XIII, como “personajes paralelos” o “dobles” de Guillermo II¹⁰ y creemos que quizás por ello algunos historiadores hipotetizaron sobre el padecimiento de un síndrome de Capgras. Panizza se sitúa en “Imperjalja” como víctima de esa red, tras “descubrir” que el Kaiser había intrigado para forzar su condena por “El Concilio de Amor”. Y su empeño en denunciarla se traducía en que los agentes de la organización lo acosaban, buscando desacreditarlo, o lo atosigaban con silbidos y presiones para volverle loco¹⁰.

Tras viajar brevemente por varias ciudades (Lauzanne, Ginebra, Lindau, Berna...) volvió de nuevo a Munich y en el verano de 1904 solicitó voluntariamente su ingreso en el hospital psiquiátrico, que le fue denegado porque lo buscaba para convencer a los profesionales de la “realidad” de su delirio¹⁰. Al no conseguirlo, acabó ingresando unos pocos días en el asilo privado de Neufriedenheim, de donde fue expulsado tras una violenta disputa con el director^{1,3}. Finalmente, después de unos tres meses viviendo aislado y con crecientes signos de descompensación (oía pitidos y sonidos de instrumentos metálicos, insultaba a viandantes a los que tomaba por espías y hasta su propia madre le evitaba, ya que le

d: Nuevamente los datos son confusos. Pérez-Rincón (2016)⁴ señala el 5 de febrero de 1905 como la fecha del ingreso en Munich y posterior examen por el hijo de von Gudden, y es muy dudoso que esto fuera ser así. Panizza fue encontrado paseando semidesnudo por la calle el 19 de octubre de 1904 y llevado al hospital donde trabajaba von Gudden; es de suponer que sería pocas horas o días después, pero no meses. Brown (1983)¹ indica que el 5 de febrero de 1905 Panizza fue admitido en Herzogshöhe. Düsterberg (2004)² refiere que Panizza fue enviado al hospital psiquiátrico de St. Gilgen-berg en febrero de 1905, mientras que la Wikipedia alemana³ señala que esto último sucedió el 28 de marzo de 1905.

acusaba de una conspiración para obligarle a casarse)¹⁰ presentó un frustrado intento de suicidio, en el que estuvo a punto de ahorcarse en un árbol^{1,3,4}. Tras ello y después de oír que le “silbaban” hasta en seis ocasiones¹⁰, protagonizó un rocambolesco episodio al pasear semidesnudo por una de las calles principales de Munich, el 19 de octubre de 1904^{1,3,5}. Se sospecha que, en parte, fue algo intencional, buscando y logrando ser internado, porque refiriéndose a él dejó escrito en su boceto de autobiografía: “el golpe tuvo éxito...”¹⁰. En esta ocasión la policía lo llevó a la famosa clínica dirigida por Emil Kraepelin, y allí fue asistido por el Dr. Hans von Gudden, hijo de Bernard -quién, a su vez, había sido el maestro de Oskar- y que entonces llevaba el servicio ambulatorio de la clínica¹⁸, aunque parece que Kraepelin también le atendió en alguna ocasión⁹. Panizza dio en la clínica un nombre falso por sus temores paranoides, y afirmó que el kaiser Guillermo II había muerto y lo había reemplazado un doble, y que el canciller Von Bülow se había asociado con el primer ministro francés para conspirar contra él¹⁰.

Según Brown¹ y Pérez-Rincón⁴ el parte clínico de von Gudden era el siguiente:

“...El comportamiento del doctor Panizza en los años pasados ha probado suficientemente que todas sus acciones y su actividad han sido guiadas por delirios sistematizados de persecución, que como consecuencia de tales delirios ha cambiado frecuentemente de residencia y transformado su estilo de vida en uno sin domicilio fijo, como un refugiado vagabundo; que con trabajos logra comer y que ve a todos como enemigos, que percibe e interpreta todos los fenómenos de una manera patológica...”.

Parece que el término que utilizó el doctor H. von Gudden fue “chronische Verrücktheit”, (“locura sistematizada”), planteando el mismo diagnóstico en el que su padre había basado el dictamen pericial sobre el rey Luis II de Baviera⁴. Sin embargo, nuestro protagonista debía tener una clara percepción de su psicopatología, hasta el punto de que cuando ingresó escribió, con estricto lenguaje médico y en tercera persona, su propia historia clínica, a modo de ficha biográfica^{1,4}. Hacia febrero de 1905^d y por iniciativa de su madre¹⁰, Panizza fue enviado al hospital psiquiátrico privado de St. Gilgenberg (Bayreuth)¹⁻³ y poco después incapacitado contra su voluntad, nombrándose tutores a su hermano Félix y a un juez llamado Popp^{1,3} y más tarde, tras morir su hermano, al diácono Friedrich Lippert, a quien había conocido en la prisión de Amberg y con quien había trabado cierta amistad¹.

Posteriormente, hacia 1907-1908, el hospital fue vendido y Panizza trasladado al sanatorio de Herzogshöhe, también ubicado cerca de Bayreuth, dirigido por Bernhard Beyer y donde debió ser el único paciente psiquiátrico durante mucho tiempo^{3,6,19}. Allí, menos durante sus primeros años, Panizza continuó escribiendo y entregándole los textos a Lippert². Tras unos trece años ingresado en el sanatorio, falleció el 28 de septiembre de 1921, a los 68 años, después de sufrir varios ictus.

Su madre lo había hecho tan solo seis años antes, a la edad de 93, y al parecer Panizza ni se inmutó cuando le dieron la noticia^{1,6}. Dos días más tarde de su fallecimiento, Panizza fue enterrado en el cementerio municipal de Bayreuth bajo una lápida sin nombre, tras un funeral oficiado por Lippert y al que acudió solo el personal del hospital¹.

Aunque algunos autores⁹ ven en Panizza uno de los primeros precursores del movimiento antipsiquiátrico, su nombre fue ignorado por la Psiquiatría durante décadas. Müller⁹ señala que en la 3ª y 4ª ediciones de “Einführung in die psychiatrische Klinik” (“Introducción a la clínica psiquiátrica”), publicadas en 1916 y 1921 respectivamente, Kraepelin utilizó la historia de Oskar Panizza como ejemplo de un caso clínico, pero otros autores⁴ refieren que esto se produjo en 1921 y además que fue en la 8ª edición del libro de Kraepelin, titulado “Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte” y conocido como su “Tratado de Psiquiatría”.

No hemos podido comprobar los textos originales, pero tampoco nos resultaría incompatible que apareciera tanto en el “Tratado” como en la “Introducción”, siendo su autor el mismo. Lo curioso es que el propio Müller, en otro artículo publicado en el mismo año que el anterior¹⁷, introduce más confusión en el tema, al reforzar la tesis de Pérez-Rincón⁴; es decir, que el caso clínico de Panizza se publicó también en la 8ª edición del “Lerhbuch”, cuya fecha sitúa a la vez en 1921. Sin embargo, la 8ª edición se realizó en cuatro tomos, entre 1909 y 1913 y no en 1921²⁰ y lo único que se nos ocurre para intentar armonizar estas discrepancias -aunque tampoco hemos podido verificarlo- es que en 1921 se reimprimiese la 8ª edición, porque la 9ª y última apareció de forma póstuma en 1927, gracias a J. Lange, discípulo de Kraepelin²⁰.

Sea como fuere, a partir de ahí apenas aparecen referencias sobre nuestro personaje en el ámbito psiquiátrico o psicológico, hasta ser rescatado gracias a Michel Foucault, en una publicación americana de 1980^{21,22}, que consideraba la novela de Panizza “Ein Skanda-löser Fall” (“Un caso escandaloso”) como uno de los principales antecedentes literarios del hermafroditismo^{4,21-23}. Esta obra había sido publicada en 1893^{1,3} y fue traducida en ocasiones como “Escándalo en el convento”¹. Posteriormente Panizza fue incluido como alumno de B. von Gudden en la magna revisión histórica del Instituto Psiquiátrico de Munich, dirigida por el profesor Hans Hippus y publicada desde 2004^{4,18}.

Por su parte, el pintor George Grosz realizó entre 1917-18 un cuadro que tituló “Widmung an Oskar Panizza” (“Dedicado a Oskar Panizza”). Dicho cuadro es conocido también como “El funeral: Dedicado a Oskar Panizza”²⁴. Algunos autores⁴ ven un cierto paralelismo entre la vida de estos dos artistas. Ambos alemanes, pero antigermánicos que renunciaron al uso de su lengua materna: el médico eligió el francés y el pintor, el inglés. Además, parece que Grosz también sufrió un internamiento psiquiátrico antes de emigrar a los Estados Unidos y asimismo fue acusado de ofensas al pudor y a

la religión respecto al contenido de sus pinturas^{4,25}.

En otros aspectos y al margen de la reedición de sus obras -principalmente en Alemania y Francia, pero también en España-, cabe reseñar que de Panizza se han ocupado autores de la talla del filósofo Walter Benjamin²⁶ -quien lo define fundamentalmente como un “teólogo” y como un “pintor hereje de imágenes sacras”⁵-, o el surrealista André Breton, que lo retrató como el “escorpión del cáliz”^{5,27}, aparte de prologar la reedición de varias de sus obras^{1,15}.

Bibliografía

1. Brown PDG. Oskar Panizza: His life and works. New York & Bern: Peter Lang. 1983. 227 p. En el amplio estudio de este autor se divide la vida de Panizza en dos apartados: “The early years” y “Jailhouse, Madhouse”. Ambos, junto a una extensa bibliografía, están accesibles en su website, disponible en: <https://www2.newpaltz.edu/~brownp/panizza/OP-lifeandworks.htm>
2. Düsterberg R. Panizza Oskar. 12.11.1853-28.9.1921. 2004. Disponible en: <http://polunbi.de/pers/panizza-01.html>
3. Wikipedia. Oskar Panizza (de). 2022. Disponible en: https://de.wikipedia.org/wiki/Oskar_Panizza
4. Pérez-Rincón García H. Cuando la psiquiatría no libera ni alivia: la dramática vida de un psiquiatra escritor. Rev Neuropsiquiatr. (Lima). 2016; 79 (4): 247-254. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000400007
5. Panizza O. Psicopatía Criminal. Pequeña Biblioteca Calamvs Scriptorivus. Barcelona: José J de Olañeta, Ed. 1982. 77 p.
6. Lothane Z. Romancing Psychiatry: Paul Schreber, Otto Gross, Oskar Panizza- Personal, Social, and Forensic aspects. En: Felber, W., Heuer, G. M., Götz von Olenhusen, A., Nitzschke, B.Hg. (2010). Expressionismus und Psychoanalyse. 7. internationaler Otto-Gross- Kongress, Dresden. Marburg: LiteraturWissenschaft.de: 461-493. Disponible en: <http://dasunbehagen.org/wp-content/uploads/romancing.final.pdf>
7. Quijada C, Gutierrez BM. La traducción al español de diccionarios médicos alemanes en el siglo XIX. Revista de Lexicografía. 2017; XXIII: 185-199. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6709573>
8. Panizza O. Über Myelin, Pigment, Epithelien und Micrococcen im Sputum. Inaugural-Abhandlung zur erlangung der Doctorwürde der Medicinischen Facultät zu München. Unter dem präsidium des herrn professor Dr. von Ziemssen. Leipzig: J.B. Hirschfeld. 1881. 49 p. Disponible en: http://www.oskar-panizza.de/images/dokumente/1881_panizza_ueber_myelin_pigment_epithelien_und_micrococcen_im_sputum.pdf
9. Müller JL. Oskar Panizza: Psychiatrist, anti-psychiatrist, patient. The man behind Emil Kraepelin's case report on 'paraphrenias'. Int J Psychiatry Clin Pract. 2000; 4 (4):335-338. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651500050517920>
10. Panizza O. Panizza's autobiographical sketch. 1904. Traducido al inglés por Brown PDG. En: Brown PDG. Oskar Panizza and The Love Council. A Story of the Scandalous Play on Stage and in Court with the Complete Text in English and a Biography of the Author. Jefferson. North Carolina: McFarland. 2010. pp.: 119-124. 286 p.
11. Medrano J. La No Locura del Rey Luis. Boletín electrónico Lmentala. RSMB. nº 60. Enero de 2018. Disponible en: http://lmentala.net/admin/archivosboletin/El_rey_Luis.pdf
12. Häfner H, Sommer F. The Bavarian royal drama of 1886 and the misuse of psychiatry: new results. History of Psychiatry. 2013; 24: 274-91. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0957154x13483047>
13. Panizza O. Diario de un perro. Traducción de Luis Andrés Bredlow. Prólogo de Julio Monteverde. Logroño: Ed. Pepitas de Calabaza. 2007. 144 p. Disponible en: <http://www.pepitas.net/libro/diario-de-un-perro>
14. Bastero de Eleizalde JL. La Inmaculada Concepción en los siglos XIX y XX. Anuario de Historia de la Iglesia. 2004; 13: 79-102. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=35501305>
15. Panizza O. El concilio de amor. Una tragedia celestial en cinco actos. Traducción de Luis Andrés Bredlow. Prólogo de André Breton. Logroño: Ed. Pepitas de Calabaza. 2014. 192 p. Disponible en: <http://www.pepitas.net/libro/el-concilio-de-amor>
16. El País (Diario). “Concilio de amor”, retirada de la programación por el Lliure al ser calificada como “S”. 5 de enero de 1980. Disponible en: https://elpais.com/diario/1980/01/05/cultura/315874808_850215.html
17. Müller JL. Oskar Panizza, M.D. (1853–1921): The Patient Behind Emil Kraepelin's Concept of Paraphrenias. American Journal of Psychiatry. 2000; 157 (1):114. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.157.1.114>
18. Hippus H, Möller H-J, Müller N, Neundörfer-Kohl G. The University Department of Psychiatry in Munich. From Kraepelin and his predecessors to molecular psychiatry. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2008. 279 p. Parcialmente disponible en: https://books.google.es/books?id=d0hFEthKmiwC&pg=PA35&lpg=PA35&dq=PANIZZA+HIPPIUS&source=bl&ots=fgY6nusYrk&sig=ACfU3U2I9Y28_4VJ4QwjzMCvWntQa66sQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewij09yI79vsAhXB7eAKHRErBxQQ6AEwC3oECACQAg#v=onepage&q=PANIZZA%20HIPPIUS&f=false
19. Drexler S. Oskar Panizza-Art und Dichter. Hessisches Ärzteblatt. 2010; 11: 705-707. Disponible en: https://www.laekh.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/PDFs_ganze_Hefte/2010/HAEBL_11_2010.pdf
20. Mahieu EL. Las diez clasificaciones de Kraepelin. Ver-text. Rev Arg de Psiquiatr. 2009. XX: 206-212. Dispo-

- nible en: http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/verte_x85.pdf
21. Serrano A. Herculine Barbin llamada Alexina B. Presentado por Michel Foucault (selección de Antonio Serrano). Madrid: Talasa Ediciones S.L. 2007. 182 p. Disponible en: https://redpaemigra.weebly.com/uploads/4/9/3/9/49391489/michel_foucault_-_herculine_barbin_llamada_alexina_b.pdf
 22. Rousseau GS. Herculine Barbin. Being the recently discovered memoirs of a nineteenth-century hermaphrodite (Reseña). *Med Hist.* 1981; 25 (2): 211-212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1139024/>
 23. Stephens M. Palabra hemafródita. *Debate feminista.* 2013; 47: 137-171. Disponible en: <https://www.el-sevier.es/es-revista-debate-feminista-378-articulo-palabra-hermafrodita-S018894781630072X>
 24. White MJ. Mustering Memory: George Grosz's Late Montages. *Art History.* 2020; 43 (4): 2-37. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342959188_Mustering_Memory_George_Grosz%27s_Late_Montages_George_Grosz%27s_Late_Montages
 25. Wikipedia. George Grosz (en). 2022. Website disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/George_Grosz
 26. Benjamín W. E.T.A. Hoffmann y Oskar Panizza. En: Benjamin W. Radio Benjamín. Edición de Lecia Rosenthal (2014). Trad. Joaquín Chamorro. Ed. digital. Titivillus. ePub base r1.2. 16.09.17. s/p. Disponible en: <https://reveshistorico.files.wordpress.com/2018/09/radio-benjamin.pdf>
 27. Jaccard R. Oskar, le maudit. En: La tentation nihiliste suivi de Le cimetière de la morale (Roland Jaccard). París: Presses Universitaires de France. Collection Quadrige. 2012. pp. : 117-119. 204 p. Disponible en: <https://www.cairn.info/la-tentation-nihiliste-9782130594765-page-117.htm?contenu=resume>

NOTA BIBLIOGRÁFICA



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):83-85

Hablar de la muerte para vivir y morir mejor

Bátiz-Cantera Jacinto^{a,b}

(a) Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Cuidados Paliativos. Presidente. Bilbao, España.

(b) Hospital San Juan de Dios de Santurtzi. Instituto para Cuidar Mejor. Director. Santurtzi, España.

Recibido el 12 de julio de 2022; aceptado el 15 de octubre de 2023

Resumen:

En este libro, la Dra. Esquerda repasa cómo ha cambiado nuestra relación con la muerte a lo largo del tiempo. Además, aborda uno de uno de sus objetivos principales de la Medicina como es facilitar una muerte en paz y paliar el sufrimiento que la acompaña.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Paliativos.
Final de vida.
Medicina.

Heriotzaz hitz egitea hobeto bizitzeko eta hiltzeko

Laburpena:

Liburu honetan, Esquerda doktoreak denboran zehar heriotzarekin izan dugun harremana nola aldatu den erreparatzen du. Gainera, medikuntzaren helburu nagusietako bat jorratzen du: bakean hiltzea erraztea eta harekin batera doan sufrimendua arintzea.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Aringarriak.
Bizitzaren amaiera.
Medikuntza.

Talking about death to live and die better

Abstract:

In this book, Dr. Esquerda reviews how our relationship with death has changed over time. In addition, she addresses one of the main objectives of medicine, which is to facilitate a peaceful death and alleviate the suffering that accompanies it.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Palliative care.
End of life.
Medicine.

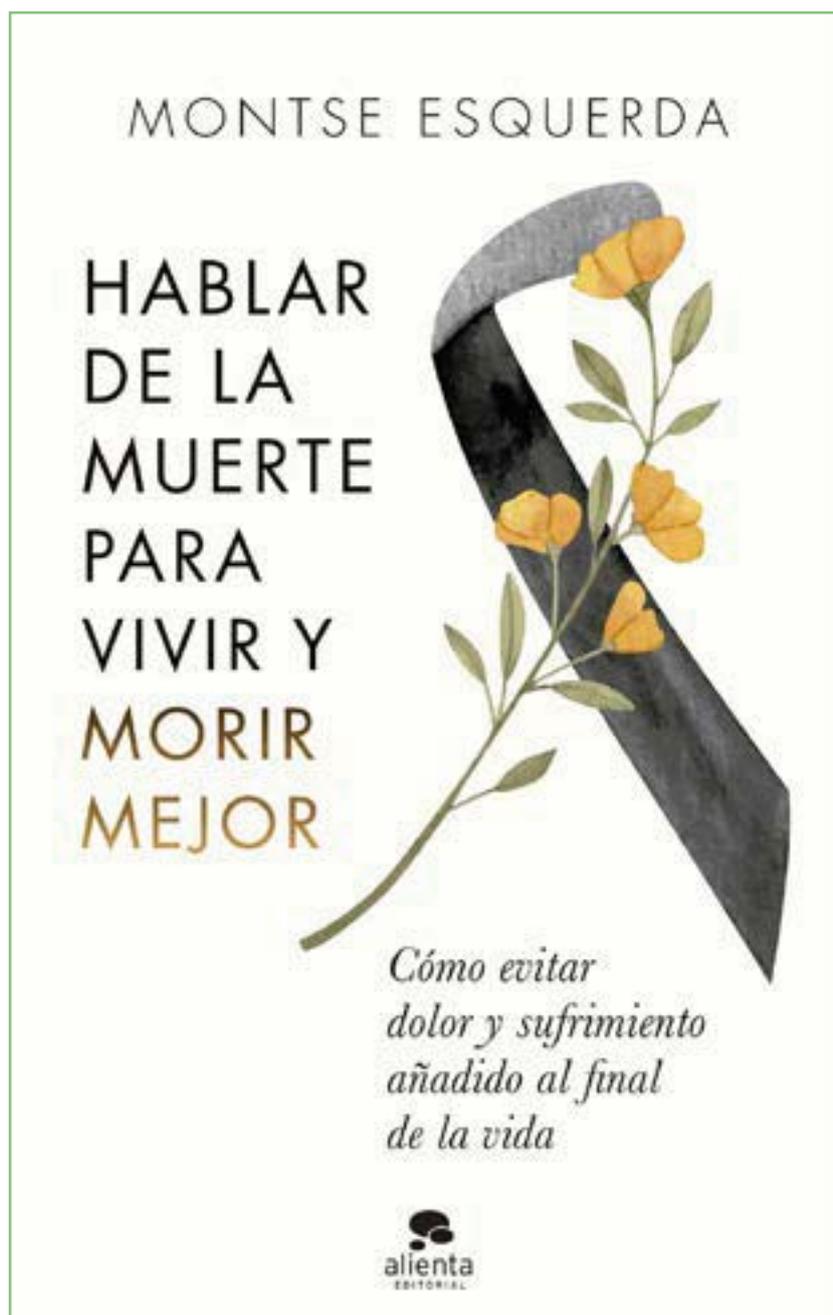


Figura 1. Portada del libro 'Hablar de la muerte para vivir y morir mejor'.

Su autora, Montse Esquerda, es médico pediatra, doctora en Medicina y licenciada en Psicología, Master en Bioética y Derecho y directora general del Institut Borja de Bioética de la Universidad de Ramón Llull.

Pero sobre todo es una profesional muy sensible a evitar el dolor y el sufrimiento al final de la vida. En este libro, la Dra. Esquerda repasa cómo ha cambiado nuestra relación con la muerte a lo largo del tiempo. Además, aborda uno de uno de sus objetivos principales de la Medicina como es facilitar una muerte en paz y paliar el sufrimiento que la acompaña.

Cuando terminamos de leer el libro nos damos cuenta de nuestra finitud.

Pero si su lectura es recomendable es por su capítulo ocho, titulado Acompañar el duelo de los niños.

Yo tuve la tentación de saltármelo sin leer su contenido, pero cuando comencé a leerlo me enganchó y a lo largo de sus 17 páginas dedicadas a este tema pude “aguantar” este tema tan duro porque la autora lo trata con gran sensibilidad, sencillez y acompañado de ejemplos por lo que resultó muy fácil leerlo y llegar a comprender lo que es necesario para acompañar el duelo a los niños.

Es un libro recomendable porque quien lo ha escrito ha empleado sus extensos y profundos conocimientos del tema compartiéndolos desde su expe-

riencia profesional vivida durante muchos años. Un tema duro que es tratado de una manera muy humana.

NOTA BIBLIOGRÁFICA



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):86-88

Nefrología para enfermeros

Ocharan-Corcuera Julen^a

(a) *Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Bilbao, España.*

Recibido el 12 de julio de 2022; aceptado el 05 de octubre de 2023

PALABRAS CLAVE

Nefrología.
Enfermeros
Enfermería.

Resumen:

El libro Nefrología para enfermeros en su tercera edición por ediciones Prado (www.edicionesprado.com) revisan y actualizan la información disponible en la literatura e integran nuevos capítulos ante la necesidad de fortalecer el conocimiento de manera integral para la atención y en beneficio de los pacientes.
© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

Nefrologia.
Erizainak
Erizaintza.

Erizaintzako nefrologia

Laburpena:

Erizaintzako Nefrologia liburuak, Prado edizioaren hirugarren edizioan (www.edicionesprado.com), literaturan eskuragarri dagoen informazioa berrikusten eta eguneratzen du, eta kapitulu berriak txertatzen ditu, pazienteen arretarako eta onurarako ezagutza modu integralean indartzeko behararen aurrean.
© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Nephrology.
Nurses
Nursing.

Nephrology for nurses

Abstract:

The book Nephrology for Nurses in its third edition by Prado Editions (www.edicionesprado.com) revises and updates the information available in the literature and integrates new chapters in response to the need to strengthen knowledge in a comprehensive manner for the care and benefit of patients.
© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

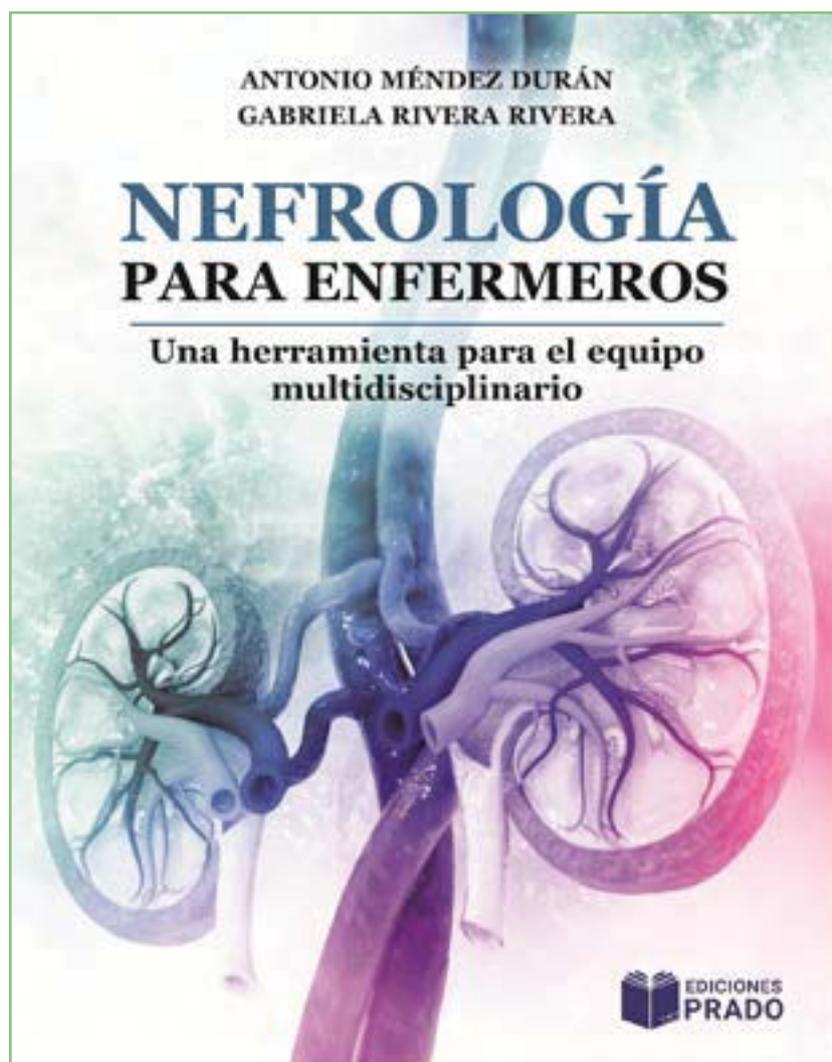


Figura 1. Portada del libro 'Nefrología para enfermeros'.

El cuidado y la terapia del enfermo renal son de una gran complejidad. Sus necesidades van en aumento y aunque estas formas de tratamiento permiten la prolongación de la vida, no están exentas de riesgo y dan paso a la aparición de otros problemas. En las últimas décadas se han producido un avance espectacular en el diagnóstico, cuidados, prevención y atención a la enfermedad renal, siendo las terapias sustitutivas de la función renal formas habituales de tratamiento y de amplio desarrollo. El aumento de la esperanza de vida y la alta incidencia de patología cardiovascular (hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, etc.) en la población general, conlleva a un incremento de pacientes con patología renal avanzada incluidos en programa de diálisis y trasplante renal. Por ello, se requiere del aprendizaje de los profesionales de enfermería.

México es un país con alta prevalencia de enfermedades crónicas, representadas por la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, los trastornos metabólicos y la enfermedad renal crónica. Se estima que 11% de esta población presenta algún grado de enfermedad renal,

lo que suma alrededor de 14 millones de personas, de los cuales solo el 0,1% se encuentran recibiendo un tratamiento sustitutivo de la función renal, lo que significa no precisamente que sea el número que lo requieren.

El motivo principal del libro es ante esta demanda de atención, y basado en concepto de equipo multidisciplinario de salud integral, de ser un manual formativo de conocimientos para el cuidado renal. El libro Nefrología para enfermeros en su tercera edición por ediciones Prado (www.edicionesprado.com) revisan y actualizan la información disponible en la literatura e integran nuevos capítulos ante la necesidad de fortalecer el conocimiento de manera integral para la atención y en beneficio de los pacientes.

La obra está dirigida a todo el personal relacionado con la atención de los enfermos renales. Integra 26 capítulos y 40 colaboradores expertos en sus áreas de competencia, en una extensión de 372 páginas a todo color. Se describen los conceptos básicos de anatomía y fisiología renal, identificar factores de riesgo de la enfermedad renal, así como sus diferentes estadios,

identificar signos y síntomas que indiquen patología de origen renal y diferenciar entre insuficiencia renal aguda y crónica, los procesos de atención en diálisis, los diferentes tipos de acceso vascular para hemodiálisis, sus cuidados y sus complicaciones más frecuentes en la hemodiálisis y en la diálisis peritoneal, los indicadores y aspectos administrativos y legales en la práctica de la nefrología hasta el abordaje del paciente con infección por COVID-19.

Gracias a los principales coordinadores, Antonio Méndez Durán y Gabriela Rivera Rivera, dos grandes

expertos. A todos los colaboradores, un inmenso agradecimiento por su trabajo en este proyecto. Creo que debe clasificarse este libro como de “todo un orgullo para México”.

Es una oportunidad para todos los profesionales de enfermería de actualizar o adquirir conocimientos del ámbito de la Diálisis y Nefrología, de forma rápida, cómoda y muy accesible.

Todo ello con el conocimiento de las diferentes Escritas en un ambiente de fácil lectura y comprensión para el mejor aprovechamiento.

NOTA BIBLIOGRÁFICA



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):89-90

Galería de reposo

Garrós-Garay Javier^a

(a) *Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Hospital de Santa Marina. Bilbao, España.*

Recibido el 16 de enero de 2023; aceptado el 05 de marzo de 2023

Resumen:

Manuel Robles Martínez, fallecido el 25 de abril de 2022, a los 94 años, ocho meses y ocho días, dejó inconclusa su obra Galería de reposo, las memorias noveladas de sus experiencias vividas a comienzos de abril de 1960 en el Sanatorio Antituberculoso de Canteras. Víctima asimismo de una diabetes mellitus, Manuel tenía todas las papeletas para emprender de inmediato el viaje el otro mundo. Sin embargo, contra todo pronóstico, con un coraje indoblegable, amparado por su fe, logró salir por su propio pie del sanatorio en octubre de 1964. Su cónyuge, Provi, y sus suegros, la Madre Pepa y Salvador, el Pacheco, desempeñarían un papel crucial en su increíble recuperación. El libro ha sido completado por el hijo del finado, Salvador Robles Miras.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

'Atseden-galeria'

Laburpena:

Manuel Robles Martínez 2022ko apirilaren 25ean hil zen, 94 urte, zortzi hilabete eta zortzi egun zituela, eta amaitu gabe utzi zuen Galería de reposo lana, 1960ko apirilaren hasieran Canterasko Erietxe Antituberculoosoan bizitako esperientzien memoria nobelatuak. Halaber, diabetes mellitus baten biktima, Manuelek txartel guztiak zituen beste munduari berehala ekiteko. Hala ere, pronostiko guztien aurka, bere fedea babestutako kemen makurrezinarekin, bere kabuz sendategitik ateratzea lortu zuen 1964ko urrian. Bere ezkontidea, Provi, eta aitagarrebak, Ama Pepa eta Salbatzailea, Pacheco, berebiziko garrantzia izan zuten bere berreskuratze sinestezinean. Liburua Salvador Robles Miras hildakoaren semeak osatu du.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis.
Sanatorio.
Manuel Robles Martínez.
Galería de reposo.

GILTZA-HITZAK

Tuberkulosia.
Erietxea.
Manuel Robles Martínez.
Atseden-galeria.

KEYWORDS

Tuberculosis.
Sanatorium.
Manuel Robles Martínez.
Resting Gallery.

'Resting gallery'

Abstract:

Manuel Robles Martínez, who died on April 25, 2022, at the age of 94 years, eight months and eight days, left unfinished his work *Galería de reposo*, the novelized memoirs of his experiences in early April 1960 at the Sanatorio Antituberculoso de Canteras. Also a victim of diabetes mellitus, Manuel had all the cards to immediately undertake the journey to the other world. However, against all odds, with unbending courage, protected by his faith, he managed to leave the sanatorium on his own feet in October 1964. His spouse, Provi, and his in-laws, Mother Pepa and Salvador, the Pacheco, would play a crucial role in his incredible recovery. The book has been completed by the son of the deceased, Salvador Robles Miras.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Se trata de una obra de perfil autobiográfico novelada, aunque se intuye que este segundo aspecto es poco marcado ya que la realidad de los hechos descritos deja poco margen a la fantasía. El autor, escritor autodidacta, Manuel Robles Martínez narra su experiencia vital en relación a su doble condición de enfermo tuberculoso severo y diabético juvenil, en una época en la que la asociación de ambos procesos equivalía prácticamente a una sentencia de muerte. Es la obra póstuma del autor a la que ha acabado de dar forma su hijo, el escritor y periodista Salvador Robles Miras.

El relato se centra en la estancia del protagonista como paciente en el sanatorio antituberculoso de Canteras (Cartagena) entre 1960 y 1964, un lugar donde, como se afirma en el texto, uno nunca podía ser bienvenido. La obra refleja magníficamente la vida en los sanatorios antituberculosos de aquellos tiempos heroicos, donde pese a que ya habían aparecido algunos fármacos útiles para tratar la enfermedad, el acceso a los mismos era todavía muy restringido y la letalidad de la tuberculosis continuaba siendo muy elevada.

El caso clínico es muy singular dado que la lesión tuberculosa que presentaba el paciente, constituida por una caverna gigantesca en el hemitórax derecho, era de las más graves y de peor pronóstico que existían. Por si esto fuera poco su condición de diabético juvenil insuficientemente tratado, empeoraba aún más la situación. Sin embargo, tras muchas vicisitudes y pese a haber llegado al límite de su resistencia, nuestro protagonista acabó por conseguir abandonar el sanatorio en unas condiciones de salud que le permitieron retornar a una vida familiar, laboral y social satisfactoria.

Pese a quedar con secuelas respiratorias, origen de complicaciones ulteriores, alcanzó la inusual longevidad

de los 94 años. Todo ello fue posible gracias a la colaboración modélica del paciente y a los progresivos avances de la farmacoterapia y de los sistemas de salud. En el texto se reflejan la forma de vida y las inquietudes de aquellos tuberculosos, mayoritariamente jóvenes, que por entonces llenaban los sanatorios antituberculosos.

La relación entre los internos (de tan variada tipología) y de estos con el personal sanitario, la omnipresencia de la muerte, las inquietantes hemoptisis (un clásico de la tuberculosis), las reflexiones de tipo religioso, las prolongadas curas de reposo, el anodino trascorrir del tiempo, el sentimiento de nostalgia y soledad, son algunos de los aspectos analizados en la obra. También se hace un reconocimiento del personal, mayoritariamente religioso, que atendía en aquella época los sanatorios cuando el riesgo de contagio era máximo y las soluciones si este se producía eran mínimas. Como nos contaban los viejos tisiólogos, a más de un empleado su abnegación le costó la vida.

El texto, realmente interesante, está escrito con sencillez y claridad resultando por ello de fácil lectura. Incluye muchas expresiones populares y es emotivo a la vez que aleccionador en muchos de sus pasajes. Es un reconocimiento a la lucha contra la adversidad, a la nobleza, a la dignidad, a la bondad, al valor de la familia, a lo mejor de la condición humana y sobre todo un canto a la vida.

Una obra muy recomendable, de lectura obligada para los que están interesados en temas médicos en general y en la enfermedad tuberculosa en particular. Un buen complemento a los textos clásicos de la literatura sanatorial como la obra cumbre de la montaña mágica de Tomas Mann y pabellón de reposo de Camio José Cela, ambos autores galardonados con el premio Nobel de literatura

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2023;120(1):91-104

Manifestaciones cardiovasculares post-COVID-19: una revisión exploratoria

Tuta-Quintero Eduardo^a, Collazos Estefanía^a, Guerrón Gabriela^a, Chávez Nicolás C.^a, Serna Isacio^a, Benítez Samuel^a, Bayer Paula^a, Fracica Verónica^a, López-de-la-Vega Linda-Graciela^b, Sanabria-Sarmiento Rodrigo^c, Pinzón Óscar^a, Pimentel Juan^a

(a) *Universidad de La Sabana. Facultad de Medicina. Chía, Colombia.*

(b) *Universidad del Norte. Facultad de Medicina. Barranquilla, Colombia.*

(c) *Universidad de Santander. Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.*

Recibido el 04 de diciembre de 2021; aceptado el 05 de marzo de 2023

Resumen:

Introducción:

El Síndrome Post-COVID entendido como la presencia de síntomas relacionados a la COVID-19 a los 28 días de confirmado el diagnóstico por clínica o laboratorio, los cuales pueden extenderse días, semanas o meses, y presentar síntomas que involucran varios sistemas. Las manifestaciones clínicas cardiovasculares en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2 pueden ser fatiga, dolor torácico, palpitaciones, ortopnea, edema de las extremidades inferiores e intolerancia al ejercicio.

Objetivo:

Explorar la evidencia médica acerca de las manifestaciones cardiovasculares en pacientes Post-COVID.

Material y métodos:

Revisión exploratoria de la literatura que incluyó PubMed y Scopus. Se tuvieron en cuenta publicaciones con datos empíricos (estudios observacionales y experimentales) en inglés y español.

Material y métodos:

Se incluyeron un total de 33 documentos: estudios de cohorte prospectiva (n=20), reportes de casos (n=6), serie de casos (n=3), estudios de cohorte retrospectiva (n=2) y un estudio de corte longitudinal (n=2); el número total de la población

PALABRAS CLAVE

COVID-19.
SARS-CoV-2.
Manifestaciones clínicas.
Secuelas Clínicas.
Sobrevivientes.

evaluada en los documentos fue de 9.292 pacientes. El dolor torácico y las palpitaciones fueron los principales síntomas presentes desde el inicio de la enfermedad o desarrollados de 6 a 8 meses posteriores en pacientes con edades entre 32,3 y 68,8 años.

Conclusión:

La persistencia de síntomas o desarrollo de estos se asocia con pacientes que presentaron COVID-19 severo o crítico, con requerimiento de manejo médico en cuidado crítico y oxigenoterapia de alto flujo o invasiva, sin embargo, son necesarios estudios clínicos que incluyan un mayor tamaño de muestra y tiempo de seguimiento para caracterizar mejor las manifestaciones clínicas cardiovasculares.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

GILTZA-HITZAK

COVID 19.
SARS-CoV-2.
Manifestazio klinikoak.
Sekula klinikoak.
Bizirik.

COVID-19 ondorengo adierazpen kardiobaskularrak: miaketa-azterketa bat

Laburpena:

Post-COVID sindromea honela ulertzen da: COVID-19arekin lotutako sintomen presentzia, klinika edo laborategi bidezko diagnostikoa baieztatu eta 28 egunera, zeinak egunak, asteak edo hilabeteak luza baitaitezke, eta hainbat sistema inplikatzan dituzten sintomak izan baititzakete. SARS-CoV-2k eragindako infekzioetik bizirik atera diren pazienteen adierazpen kliniko kardiobaskularrak nekea, toraxeko mina, taupadak, ortopnea, beheko gorputz-adarretako edema eta ariketarekiko intolerantzia izan daitezke.

Helburua:

COVID ondoko pazienteen adierazpen kardiobaskularrei buruzko ebidentzia medikoa aztertzea.

Materiala eta metodoak:

PubMed eta Scopus barne hartu zituen literaturaren esplorazio-berrikuspena. Datu empirikoak (behaketa- eta esperimendu-azterketak) zituzten ingelesezko eta gaztelaniazko argitalpenak hartu ziren kontuan.

Emaitzak:

Guztira 33 dokumentu sartu ziren: kohorte prospektiboaren azterketak (n = 20), kasuen txostenak (n = 6), kasuen seriea (n = 3), atzera begirako kohortearen azterketak (n = 2) eta luzetarako mozketaren azterketa (n = 2); dokumentuetan ebaluatutako biztanleriaren guztizko kopurua 9,292 pazientekoa izan zen. Toraxeko mina eta palpitazioak izan ziren gaixotasunaren hasieratik edo ondorengo 6 eta 8 hilabete bitartean garatu ziren sintoma nagusiak 32,3 eta 68,8 urte bitarteko pazienteetan.

Ondorioa:

Sintomen iraunkortasuna edo horien garapena COVID-19 larria edo kritikoa izan zuten pazienteekin lotzen da, zainketa kritikoa eta fluxu altuko oxigenoterapia edo inbaditzailean maneiu medikoaren eskakizunarekin; hala ere, laginaren tamaina eta jarraipen-denbora handiagoa barne hartzen duten azterketa klinikoak beharrezkoak dira adierazpen kliniko kardiobaskularrak hobeto ezaugarritzeko.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

COVID-19.
SARS-CoV-2.
Clinical manifestations.
Clinical sequelae.
Survivors.

Post-COVID-19 Cardiovascular Manifestations: A scoping review

Abstract:

Post-COVID Syndrome is defined as the presence of symptoms related to COVID-19 approximately 28 days after the clinical or laboratory diagnosis is confirmed, which can last for days, weeks or months, and present a wide variety of symptoms involving several systems. Furthermore, cardiovascular system clinical manifestations in patients surviving SARS-CoV-2 infection can be fatigue, chest pain, palpitations, orthopnea, edema of the lower extremities, and exercise intolerance.

Objective:

Explore the medical evidence about cardiovascular manifestations in Post-COVID patients.

Methods:

Scoping review of the literature that included PubMed and Scopus. Records of publications with empirical data (observational and experimental studies) in English and Spanish were included.

Results:

A total of 33 documents were included: prospective cohort studies (n = 20), case reports (n = 6), case series (n = 3), retrospective cohort studies (n = 2) and a cut-off study longitudinal (n = 2); the total number of the population evaluated in the papers was 9,292 patients. Chest pain and palpitations were the main symptoms present from the onset of the disease or could have developed up to 6 to 8 months after infection in patients aged between 32.3 and 68.8 years.

Conclusion:

The persistence of symptoms or their development is probably associated with patients who presented severe or critical COVID-19, requiring medical management in critical care and high-flow or invasive oxygen therapy. However, clinical studies that include a larger sample size and follow-up time are necessary to improve the characterization of cardiovascular clinical manifestations.

Introducción

Debido a la alta carga asistencial, la persistencia manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) se presenta como un problema de salud pública a nivel mundial¹. El Síndrome Post-COVID (SPC) se define como la presencia de síntomas relacionados a la COVID-19 aproximadamente a los 28 días de haberse confirmado el diagnóstico por clínica o laboratorio y continúan por más de 12 semanas; estos pueden extenderse días, semanas o meses, y presentar gran variedad de síntomas involucrando varios sistemas, entre ellos el sistema CV^{1,2}.

Aunque su fisiopatología aún no es clara, se describe una lesión tisular durante el proceso de infección asociada a inflamación residual secundaria a la hospitalización, medicamentos, ventilación prolongada o comorbilidades^{2,3}. Hasta el momento, la incidencia de síntomas persistentes tras la recuperación de la COVID-19 oscila entre 40 al 90% de los pacientes. Se presenta principalmente a las 14 semanas después del inicio de la enfermedad, siendo la fatiga, disnea, dolor de cabeza y trastornos de la memoria/deterioro cognitivo sus manifestaciones más frecuentes^{4,5}.

Existe una marcada variación en la presentación de las manifestaciones clínicas cardiovasculares (CV) en pacientes con SPC. Los pacientes pueden presentar fatiga, dolor torácico (DT), palpitaciones (PP), ortopnea, edema de las extremidades inferiores e intolerancia al ejercicio, los cuales persisten durante un periodo prolongado o incluso pueden recurrir cíclicamente^{6,7}.

Algunos de estos síntomas pueden resultar incapacitantes o requerir investigaciones y manejo interdisciplinario, representado una potencial amenaza para los

sistemas de salud a nivel mundial. Si bien la mayoría de los pacientes no requieren manejo médico complementario de alta complejidad¹, es necesaria una mayor caracterización de los signos y síntomas residuales de la lesión tisular al sistema cardiovascular⁷.

Esta revisión exploratoria tiene como objetivo caracterizar el estado actual de la literatura médica de las manifestaciones cardiovasculares en personas con SPC.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los pasos propuestos por Arksey y colaboradores⁸, y modificados por Levac⁹: a) identificar la pregunta de investigación; b) buscar estudios relevantes; c) seleccionar estudios; d) extraer los datos, y e) resumir y reportar los resultados. La revisión respondió la pregunta ¿cuál es el estado actual de la literatura científica sobre las manifestaciones clínicas CV en pacientes con SPC?

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: a) idioma de la publicación es español o inglés; b) publicaciones realizadas en el año 2019 a 2021; c) publicaciones con datos de estudios observacionales analíticos o descriptivos; d) pacientes con SPC y manifestaciones CV, y e) publicaciones sobre COVID-19 o SARS-CoV-2. Se excluyeron los documentos con datos teóricos (revisiones narrativas, comentarios, cartas al editor), pacientes con SPC y manifestaciones clínicas no CV, artículos sin resumen y manuscritos sin acceso al documento completo.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En esta revisión se incluyeron las bases de datos PubMed y Scopus, empleando operadores booleanos y palabras

clave apropiadas de cada plataforma de base de datos Anexo 1. Adicionalmente, se incluyeron las referencias citadas en los documentos incluidos si cumplían con los criterios de inclusión y si no se habían identificado previamente.

Selección de estudios y extracción de datos

Los autores (E T.-Q. y J.C.) revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones potencialmente relevantes de manera independiente. Simultáneamente, se discutieron acorde a los criterios de elegibilidad cuáles publicaciones eran posibles candidatas para la inclusión. En los documentos que existían diferencias, un tercer autor decidía si este era seleccionado o excluido de la revisión. Finalmente, los documentos fueron seleccionados en texto completo basándose en los criterios de inclusión. Para la extracción de datos se creó una tabla en Microsoft Word registrándose la siguiente información: autores, tipo de estudio, tamaño de muestra, característica de la población, objetivo, revista, país de los autores, manifestación clínica CV y hallazgos principales.

Síntesis y presentación de los resultados

Se presenta un resumen de las características y distribución de las publicaciones incluidas y una síntesis narrativa de los resultados. Para escribir este artículo, se siguió la extensión PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)¹⁰. Anexo 2.

Resultados

Se incluyeron un total de 33 documentos figura 1 y anexo 3. Encontramos estudios de cohorte prospectiva (n=20), reportes de casos (n=6), serie de casos (n=3), estudios de cohorte retrospectiva (n=2) y un estudio de corte longitudinal (n=2); el número total de la población evaluada en los documentos fue de 9,292 pacientes. El país de los autores fue China (n=7), Francia (n=5), Estados Unidos de América (n=5), Italia (n=3), España (n=2), Alemania (n=2), Suiza (n=2), Suecia (n=1), Holanda (n=1), Australia (n=1), Indonesia (n=1), Isla Feroe (n=1), Egipto (n=1) y Turquía (n=1). Las principales características de los documentos incluidos en esta revisión se describen en la Tabla I.

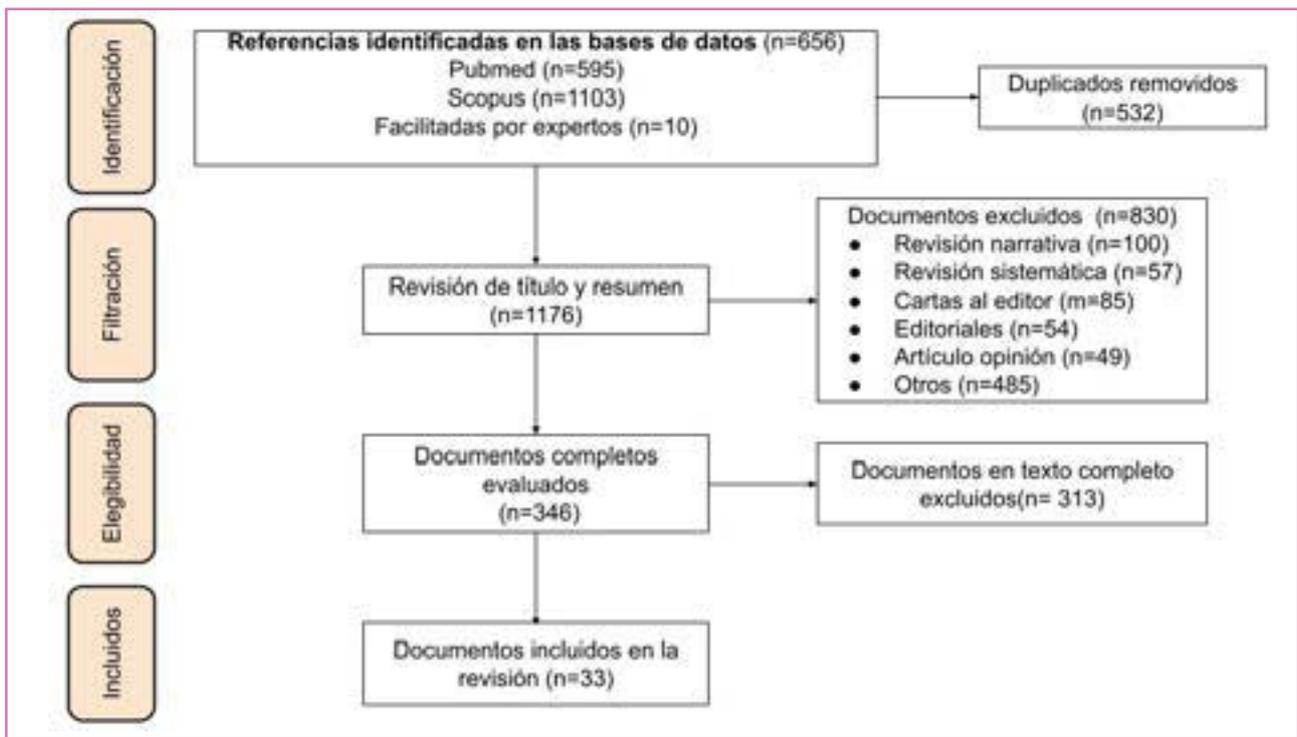


Figura 1. Proceso de selección de los documentos.

Principales manifestaciones clínicas CV asociadas al SPC
El DT se reportó en el 73% (24/33) y las PP en el 42% (14/33) de los artículos analizados en esta revisión como

síntomas presentados en el SPC, la manifestación clínica menos reportada fue el edema de miembros inferiores Tabla II.

Tabla I
Características de artículos explorados en esta revisión.

Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Revista	País de los autores	Síntoma CV	Hallazgo principal / contribución
Carfi y cols	Cohorte prospectiva	143 hombres y mujeres con edad media de 56,5 años	Describir los síntomas persistentes en pacientes recuperados de COVID-19	<i>JAMA</i>	Italia	Dolor torácico	Se evidenció que el 21,7% de los pacientes presentaron dolor torácico
Ludvigsson y cols	Serie de casos	1 niño y 4 niñas con edad media de 12 años	Describir síntomas persistentes en niños después de presentar COVID-19	<i>Acta Paediatrica</i>	Suecia	Dolor torácico, fatiga, palpitaciones	Se evidenció fatiga, palpitaciones y dolor torácico como síntomas en común entre los pacientes
Xiong y cols	Cohorte prospectiva	538 hombres y mujeres supervivientes de COVID-19 con edad mediana de 52 años	Analizar las principales secuelas clínicas en supervivientes de la enfermedad por COVID-19 a los 3 meses del alta	<i>Clin Microbiol Infect</i>	China	Taquicardia, dolor torácico, palpitaciones, mareo	De los 70 supervivientes 13% reportaron síntomas CV 3 meses después del alta; dolor torácico 12,3%, taquicardia 11,2%, palpitaciones 4,8% y mareo 2.6%.
Carvalho-Schneider y cols	Cohorte retrospectiva	150 hombres y mujeres edad media de 49 años	Describir la evolución de los síntomas en pacientes con COVID-19 no crítico a los 2 meses de seguimiento	<i>Clin Microbiol Infect</i>	Francia	Dolor torácico, palpitaciones	Se evidenció que dolor torácico lo presentaron en un 16% de los pacientes y en menor medida las palpitaciones
Tung y cols	Reporte de caso	Mujer de 29 años sin antecedentes relevantes	Describir los síntomas CV en una mujer de 29 años	<i>Semergen</i>	España	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico de larga duración (>6 semanas) sin limitación de la funcionalidad con posterior diagnóstico de pericarditis postCOVID-19
Parsova y cols	Reporte de caso	Mujer de 58 años con diagnóstico previo de neumonía por gérmenes atípicos	Describir los síntomas CV en una mujer de 58 años que presentó taponamiento cardiaco postCOVID-19	<i>Turk Kardiyol Dern Ars</i>	Turquía	Edema en miembros inferiores	Se presentó paciente con síntomas de neumonía atípica con posterior ingreso con edema en miembros inferiores, finalizando con hallazgo de taponamiento cardiaco

Okor y cols	Reporte de caso	Mujer de 72 años sin antecedente relevantes	Describir las manifestaciones clínicas en una mujer de 72 años en el contexto de perimiocarditis post COVID-19	<i>Ochsner J</i>	EUA	Dolor torácico	Paciente quien ingresa al servicio con dolor torácico retroesternal; se evidenció miocarditis y disfunción ventricular izquierda
Moulson y cols	Cohorte retrospectiva	3018 atletas sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2	Analizar la prevalencia, las características clínicas y los resultados de la afectación cardíaca postCOVID-19	<i>Circulation</i>	EUA	Palpitaciones, dolor torácico, intolerancia al ejercicio	El 13% de los atletas informaron dolor torácico, palpitaciones e intolerancia al ejercicio
Yu y cols	Cohorte prospectiva	121 mujeres y hombres con edad media de 37,5.	Analizar y describir las manifestaciones clínicas CV en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2	<i>Postgrad Med J.</i>	China	Palpitaciones, hipotensión, taquicardia, bradicardia	Se evidenció hipotensión en un 50,4%, taquicardia 71,9%, la bradicardia solo ocurrió en 14,9% como un evento transitorio y las palpitaciones se presentaron en el 4%
Amir y cols	Serie de casos	6 pacientes mujeres y 3 hombres, con una edad media de 52,16 años	Describir los síntomas asociados en pacientes ingresados y confirmados con COVID19	<i>Int J Infect Dis</i>	Indonesia	Bradycardia	Se evidenció bradicardia y episodios pre sincopales y sincopales en los pacientes
Huang y cols	Cohorte prospectiva	1733 hombres y mujeres con edad media de 57 años	Analizar los desenlaces clínicos a largo plazo de los pacientes con COVID-19 que han sido dados de alta del hospital	<i>Lancet</i>	China	Palpitaciones, dolor torácico, mareo	Se evidenció que los pacientes el 9% presentaron palpitaciones, 5% dolor torácico y 6% mareos
Petersen y cols	Corte longitudinal	98 hombres y mujeres con edad media de 39,9 años	Describir los síntomas durante la fase aguda y SPC en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2	<i>Clin Infect Dis</i>	Islas Feroe	Dolor torácico	Se evidenció que en los participantes 5% presentaron dolor torácico

Kamal y cols	Cohorte prospectiva	287 hombres y mujeres con edad media de 32,3 años	Investigar las manifestaciones clínicas CV en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2 y su relación con la gravedad de la enfermedad	<i>Int J Clin Pract</i>	Egipto	Dolor torácico	El síntoma CV más evidenciado fue el dolor torácico en el 28,9% de los pacientes evaluados
Garrigues y cols	Cohorte prospectiva	120 hombres y mujeres con una media de 110,9 días tras el ingreso	Evaluar los síntomas persistentes post-alta y la calidad de vida en pacientes que fueron hospitalizados debido a la COVID-19	<i>J Infect</i>	Francia	Dolor torácico, intolerancia al ejercicio	El síntoma CV notificado con mayor frecuencia fue el dolor torácico en un 11%; un 28% tuvo intolerancia al ejercicio posterior
Morin y cols	Cohorte prospectiva	478 hombres y mujeres con edad media de 61 años	Describir las principales manifestaciones CV a los 4 meses en pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19	<i>JAMA</i>	Francia	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico en 8,1% de los pacientes evaluados
Shang y cols	Cohorte prospectiva	796 participantes con edad media de 62 años	Analizar y describir las manifestaciones clínicas CV en pacientes con SPC durante 6 meses	<i>J Intern Med</i>	China	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico en 9,9% de los pacientes evaluados
Meije y cols	Cohorte prospectiva	294 participantes hombres y mujeres con edad media de 68,8 años	Describir la prevalencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con SPC	<i>Clin Microbiol Infect</i>	España	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico en 2,7% de los pacientes evaluados
Armange y cols	Cohorte prospectiva	214 hombres y mujeres, con una media de edad de 39 años	Evaluar la prevalencia de síntomas CV en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2 a las 6 semanas de seguimiento	<i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>	Francia	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico en 10,7% de los pacientes evaluados

Darley y cols	Cohorte prospectiva	65 hombres y mujeres con edad media de 47 años	Analizar la prevalencia de los síntomas CV en pacientes con SPC	<i>Med J Aus</i>	Australia	Dolor torácico	Se evidenció dolor torácico en un 5% de los pacientes evaluados
Jacobson Y cols	Cohorte prospectiva	118 hombres y mujeres con edad media de 43,3 años	Evaluar la prevalencia del deterioro funcional persistente en SPC	<i>Clin Infect Dis</i>	EUA	Dolor torácico, palpitaciones	Se evidenció dolor torácico en un 13.7% y palpitaciones en un 6%
de Graaf y cols	Cohorte prospectiva	81 hombres y mujeres con edad media de 60.8 años	Analizar la función cardiopulmonar y el deterioro psicológico a las 6 semanas después de la hospitalización por COVID-19	<i>EclinicalMedicine</i>	Holanda	Dolor torácico, palpitaciones	Se evidenció que el 14% de los pacientes presentaron dolor de torácico, dolor 1% torácico anginoso, 4% dolor torácico atípico y 15% palpitaciones
Venturelli y cols	Cohorte prospectiva	767 hombres y mujeres con edad media de 63 años	Analizar la función cardiopulmonar, física y psicológica a los 81 días de la infección por SARS-CoV-2	<i>Epidemiol Infect</i>	Italia	Dolor torácico, palpitaciones	Se evidenció que los pacientes presentaron dolor torácico en el 4.7% y palpitaciones en el 5.9%
Liang y cols	Cohorte prospectiva	76 hombres y mujeres con edad media de 41.3 años	Describir las manifestaciones CV en pacientes que sobrevivieron a la COVID-19 a los tres meses del alta hospitalaria	<i>J Korean Med Sci</i>	China	Dolor torácico, palpitaciones	Se evidenció que los pacientes presentaron dolor de torácico y palpitaciones en un 62%
Drakos y cols	Corte prospectiva	55 hombres y mujeres con edad entre los 25 a 78 años	Evaluar la presencia de enfermedad microvascular coronaria mediante RMC en pacientes post-COVID-19	<i>Nature Scientific Reports</i>	Alemania	Fatiga	Síntomas como la disnea y fatiga se asoció con una lesión miocárdica causada por mecanismos desencadenados asociados al SARS - CoV 2

Puntmann y cols	Cohorte prospectiva	100 hombres y mujeres con edad media de 49 años	Evaluar la presencia de lesión miocárdica en pacientes recuperados de la enfermedad por COVID-19 a través de RMC	<i>JAMA cardiology</i>	Alemania	Dolor torácico, palpitaciones, fatiga	La RMC reveló compromiso cardíaco en el 78% de pacientes independientemente de las comorbilidades, gravedad y el curso general de la enfermedad aguda; las principales manifestaciones clínicas CV presentadas fue el dolor torácico y palpitaciones
Dailey y cols	Cohorte prospectiva	206 hombres y mujeres con edad menor o igual a 21 años	Describir las manifestaciones clínicas en población pediátrica después de una infección por SARS-CoV-2.	<i>American Heart Journal</i>	EUA	Dolor torácico, fatiga, palpitaciones, mareo	Las principales manifestaciones CV fueron el dolor torácico, fatiga y palpitaciones; la bradicardia sinusal fue un hallazgo común en los pacientes.
Cavigli y cols	Cohorte prospectiva	90 hombres y mujeres con edad entre los 14 a 34 años	Determinar la incidencia de las secuelas CV postCOVID-19 en atletas de competición adultos jóvenes	<i>International Journal of Cardiology</i>	Italia	Palpitaciones, síncope, dolor torácico	Las secuelas cardíacas de la infección por SARS-CoV-2 se encontraron en el 3,3% de los atletas de competición
Ali y cols	Reporte de caso	Mujer de 55 años sin antecedentes relevantes	Describir los síntomas CV en una mujer de 55 años	<i>JCDD</i>	Suiza	Dolor torácico	Una semana después de haber presentado recuperación clínica y microbiológica, el paciente presenta dolor torácico agudo, con signos de isquemia en el EKG y troponinas cardíacas elevadas
Xiong y cols	Corte longitudinal	538 hombres y mujeres con edad entre los 20 a 80 años	Describir la prevalencia de las secuelas clínicas a los tres meses del alta hospitalario por COVID-19	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	China	Palpitaciones y taquicardia	El 13% de los pacientes presentaron secuelas CV, siendo la taquicardia la más frecuente

Nicol y cols	Reporte de caso	Hombre de 40 años de edad con antecedente de obesidad grado I	Describir la presentación clínica y la evaluación diagnóstica de la miocarditis aguda en un paciente sobreviviente al COVID-19	<i>ESC Heart Failure</i>	Francia	Fatiga	Paciente quien ingresa al servicio de urgencias con cuadro clínico de fatiga un par de semanas de haberse recuperado de la infección por SARS-COV-2; se instauró diagnóstico de miocarditis a su ingreso
Pavon y cols	Reporte de caso	Hombre de 64 años de edad con antecedentes de sarcoidosis pulmonar y epilepsia	Describir las manifestaciones clínicas en un hombre de 64 años quien presentó infección por COVID-19 asintomático y 6 semanas después consulta en el contexto de miocarditis aguda	<i>Canadian Journal of Cardiology</i>	Suiza	Dolor torácico	Seis semanas posteriores al COVID-19 ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico dolor torácico, disnea, leucocitosis y troponina I elevada; RMC con hallazgos sugestivos de miocarditis
Blitshteyn y cols	Serie de casos	28 pacientes hombres y mujeres con un promedio de edad de 40 años	Describir las manifestaciones clínicas en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2	<i>Immunologic Research</i>	EUA	STOP, intolerancia al ejercicio	El STOP es una secuela común en pacientes post-COVID-19 previamente sanos, incluso a los 6 a 8 meses después de la infección
Chen y cols	Cohorte prospectiva	190 pacientes hospitalizados con COVID-19 sin antecedentes previos de hipertensión arterial	Evaluar el efecto de la infección por SARS-CoV-2 sobre el sistema CV y el desarrollo de hipertensión	<i>PLOS ONE</i>	China	Hipertensión arterial	La hipertensión puede ocurrir en pacientes con infección aguda por COVID-19 y convertirse en secuela del paciente post-COVID-19, principalmente en paciente con niveles elevados de angiotensina II

Notas: cols , colaboradores; CV, cardiovascular; SPC, síndrome postCOVID-19; EUA, Estados Unidos de América; RMC, resonancia magnética cardíaca; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2; EKG, electrocardiograma; STOP, síndrome de taquicardia ortostática postural.

Tabla II
Frecuencia de las manifestaciones clínicas cardiovasculares reportada.

●	Dolor torácico - 73% (24/33)
●	Palpitaciones - 42% (14/33)
●	Fatiga - 15% (5/33)
●	Taquicardia - 12% (4/33)
●	Intolerancia al ejercicio - 9% (3/33)
●	Mareo - 9% (3/33)
●	Bradycardia - 6% (2/33)
●	Hipotensión - 3% (1/33)
●	Edema de miembros inferiores - 3% (1/33)

Estudios de cohorte prospectivos

Xiong y colaboradores¹¹, describieron las principales consecuencias clínicas en 538 supervivientes de la infección por SARS-CoV-2 que habían sido dados de alta del hospital durante al menos más de tres meses frente a un grupo de 184 quienes no habían sufrido de COVID-19. La edad mediana fue de 52 años y el 54,5% de la población eran mujeres. La prevalencia de todos los síntomas fue significativamente mayor en el grupo de exposición ($p=0,05$).

Los síntomas relacionados con el sistema cardiovascular se presentaron en el 13% de los expuestos frente al 0% de los no expuestos ($p<0,01$), el DT en el 12,3% frente al 0% ($p<0,01$), taquicardia 11,2% frente al 0% ($p<0,01$) e hipertensión 1,3 frente al 0% ($p=0,20$). Los autores concluyeron que los sobrevivientes de la COVID-19 presentan un mayor número de secuelas o manifestaciones clínicas a los tres meses después del alta hospitalaria.

Huang y colaboradores¹², describieron las principales consecuencias y/o manifestaciones clínicas a los seis meses de haber recibido el alta hospitalaria en 1.733 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19. La edad media fue de 57 años, 52% eran hombres y las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión 29%, diabetes y enfermedades cardiovasculares 7%. El 4% de la población a estudio requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con una duración media en la UCI de 14 días. Con respecto a las manifestaciones según escala de gravedad, el 11% (45/424) de los pacientes que no requirieron oxígeno suplementario presentaron PP a los seis meses de seguimiento frente a al 11% (13/117) que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) o cánula nasal de alto flujo (OR: 1,31; IC del 95%:0,61-2,80).

El DT se presentó en el 4% (19/424) de los pacientes sin requerimiento de oxígeno suplementario frente a al 4% (46/1114) que requirieron oxigenoterapia por cánula nasal de bajo flujo (OR: 0,94; IC del 95%:0,52-1,67) a los seis meses de seguimiento clínico, situación que empeoró al 9% (10/117) en la po-

blación que utilizó oxígeno por alto flujo o VMI (OR: 2,55; IC del 95%:0,99-6,62). Los autores mencionan un mayor riesgo de desarrollar síntomas persistentes en pacientes que presentaron COVID-19 con requerimiento de manejo médico en UCI, oxigenoterapia por cánulas de alto flujo o VMI.

Cohorte retrospectiva

Carvalho-Schneider y colaboradores¹⁵, describieron las manifestaciones clínicas iniciales presentadas por 150 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Además, realizaron un seguimiento y descripción de los síntomas a los mismos pacientes al mes y a los dos meses luego de la infección por SARS-CoV-2. Se reportó un incremento del 4% de pacientes con DT al mes posterior a los síntomas iniciales, 14% (15/150) frente a 18% (27/150), situación que disminuyó al 13% (17/130) a los dos meses. Los autores concluyeron que a corto plazo permanecerían e incluso podrían aumentar los síntomas presentados inicialmente en la COVID-19.

Reporte de casos

Tung-Chen y colaboradores¹³, presentaron un caso clínico de una mujer de 29 años con antecedente COVID-19 moderado sin requerimiento de oxígeno suplementario, quien consultó seis semanas después por persistencia del dolor torácico.

Se realizó una RT-PCR (del inglés reverse transcription - polymerase chain reaction) en tiempo real, siendo positiva y una radiografía de tórax sin evidencia de hallazgos sugestivos de la infección, la paciente fue dada de alta con manejo analgésico. La paciente volvió a consulta en dos ocasiones más por persistencia de los síntomas. En la última visita al centro médico se realizó un electrocardiograma que presentaba ritmo sinusal sin alteraciones, y un ecocardiograma (ECC) con una función conservada del ventrículo izquierdo y un pequeño derrame pericárdico, que no producía compromiso hemodinámico.

Se estableció diagnóstico de pericarditis aguda no complicada secundaria a la COVID-19, iniciando ma-

nejo con colchicina 1 mg al día e ibuprofeno 600 mg cada ocho horas durante dos semanas, con adecuada evolución clínica y mejoría de los síntomas. Los autores sugieren que el ECC puede ser de utilidad en el paciente con persistencia de manifestaciones clínicas CV y antecedente de infección por SARS-CoV-2.

Serie de casos

Ludvigsson¹⁴, analizó y describió los síntomas persistentes en cinco pacientes pediátricos, un niño y cuatro niñas, con antecedente de COVID-19 leve y moderado, con edad media de 12 años. Las principales manifestaciones clínicas descritas por los padres durante el interrogatorio fueron la disnea, PP, DT cefalea, debilidad muscular, mareos y odinofagia. Dichos síntomas se presentaron durante al menos seis a ocho meses posteriores a los síntomas iniciales de la infección por SARS-CoV-2. Los autores concluyeron que la población pediátrica presenta síntomas persistentes posterior a la COVID-19 similares a los descritos por estudios de adultos con SPC.

Discusión

En esta revisión exploratoria se describieron las manifestaciones clínicas CV persistentes en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2, encontrando al DT y las PP como los principales síntomas que podrían haber estado desde el inicio de la enfermedad o podrían haberse desarrollado hasta seis a ocho meses posteriores a la infección^{5,11-18}. Las edades medias descritas en las publicaciones incluidas oscilan entre 32,3 y 68,8 años^{17,19}, y un único documento describió síntomas durante al menos seis meses en población pediátrica¹⁴. La persistencia de síntomas o desarrollo de estos se asocia probablemente con pacientes que presentaron COVID-19 severo o crítico, con requerimiento de manejo médico en UCI y oxigenoterapia de alto flujo o invasiva¹². Sin embargo, otros estudios no describen diferencias con respecto a la gravedad o manejo de la infección con los síntomas CV prolongados¹⁶.

Hasta el momento es variada la evidencia que respalde o establezca la prevalencia y las implicaciones clínicas de las secuelas CV en pacientes con antecedente de COVID-19. Esta revisión evidenció una prevalencia del DT entre el 2,7 al 28,9% y de las PP entre el 4,8 al 15%^{17,19,20}. Al evaluarlos en conjunto, se podría alcanzar una prevalencia de 69% de la población 21. Lograr datos más precisos respecto a la prevalencia de las manifestaciones en el SPC permitiría orientar recomendaciones en salud pública para el cribado y desarrollo de pruebas diagnósticas con un mejor rendimiento en la población.

Aunque la causa del SPC es desconocida, se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos^{1,3,22,27}. Uno de los más representativos es el compromiso de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en la infección por SARS-CoV-2. Esta enzima sirve como receptor y ayuda al ingreso del vi-

rus a las células^{22,23}. Por lo tanto, la especial expresión de ECA2 en el tejido pulmonar y miocárdico conduciría a la lesión cardíaca^{23,24}, generando posteriormente secuelas CV mencionadas a lo largo de esta revisión.

Las principales comorbilidades descritas en los pacientes con manifestaciones clínicas CV prolongadas fueron la diabetes, enfermedad tiroidea, obesidad e hipertensión^{5,12}. Esta última patología se asocia con un aumento en la expresión de los receptores de la ECA2 durante la infección por SARS-CoV-2, contribuyendo potencialmente a la gravedad de la COVID-19, que a su vez conllevaría a una mayor persistencia y/o desarrollo de las secuelas en los pacientes sobrevivientes a la enfermedad^{25,26}. Por otro lado, la gran liberación de citocinas proinflamatorias “tormenta de citocinas” durante el proceso agudo de la infección, provocaría lesiones tisulares a nivel miocárdico e impactaría desfavorablemente en el desarrollo de manifestaciones clínicas en el SPC^{22,25}.

Debido a la superposición de los diferentes síntomas de los pacientes sobrevivientes a la COVID-19, el abordaje diagnóstico del SPC se presenta como un reto clínico para el personal médico. Incluso, la persistencia o desarrollo de los síntomas en el periodo de convalecencia de la enfermedad puede representar un caso de reinfección²⁷.

Si bien no se ha determinado un método diagnóstico estándar para las manifestaciones CV postCOVID-19, diferentes pruebas diagnósticas nos permiten determinar la gravedad de las secuelas e instaurar un manejo sintomático. Entre ellas encontramos, hemograma, perfil metabólico, función renal y hepática, tiempos de coagulación, dímero D, radiografía de tórax, proteína C reactiva, troponina, ferritina, un electrocardiograma, ecocardiograma, tomografía axial computarizada y resonancia magnética cardíaca^{13, 27-29}.

Pese a que no existe un tratamiento médico estandarizado para las manifestaciones clínicas postCOVID-19, el control sintomático y el manejo de las comorbilidades con enfoque de atención primaria cumplen un rol determinante en el control de las secuelas y complicaciones asociadas al SPC²⁹. Además, permitiría disminuir el flujo de pacientes a centro de alta complejidad, aliviando la carga y desgaste médico asistencial en estos mismos²².

Una mejor comprensión de la fisiopatología y reconocimiento de factores de riesgo del SPC permitiría establecer consensos o protocolos diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación individualizados eficaces. Implementar dicho protocolo de manera temprana permitiría reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo y desenlaces clínicos desfavorables en la población sobreviviente a la infección por SARS-CoV-2³⁰.

Sin embargo, para ello son necesarios realizar un mayor número de estudios clínicos con amplio tamaño de muestra y durante tiempos de seguimientos prolongados. De la misma manera, requeriría deter-

minar factores de riesgo o desencadenantes como la gravedad de la COVID-19, tratamiento de la infección, comorbilidades o factores intrínsecos que jueguen un rol determinantes en el desarrollo del SPC.

Limitaciones

Esta revisión está limitada por las falencias de los estudios incluidos. Las principales limitaciones en los artículos evaluados fueron el pequeño tamaño de muestra y el corto tiempo de seguimiento clínico. Asimismo, se observó una ausencia de un registro estandarizado en los sistemas de salud que permitieran identificar y recolectar datos de la historia clínica, imágenes diagnósticas y paraclínicos de laboratorio de pacientes con manifestaciones clínicas CV prolongada^{14-16,19,20,31}. Por otro lado, nuestra revisión incluyó únicamente PubMed y Scopus, evaluando exclusivamente publicaciones en inglés y español. No se realizó una evaluación de la calidad de los estudios incluidos en esta revisión debido a que no es un objetivo descrito en la guía PRISMA-ScR¹⁰.

Conclusiones

Las principales manifestaciones CV en pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2 fueron el DT y las PP. En menor medida se presentó taquicardia, intolerancia al ejercicio, bradicardia, mareo, hipotensión, fatiga y edema en miembros inferiores. Estos síntomas pueden estar relacionados con la gravedad de la COVID-19, el tipo y tiempo de manejo intrahospitalario y las comorbilidades existentes en los pacientes. La comprensión de la fisiopatología y el reconocimiento de los factores de riesgo del SPC son indispensables en la creación de protocolos de diagnóstico, manejo y rehabilitación para orientar eficazmente el abordaje de estos pacientes en atención primaria. Sin embargo, son necesarios estudios clínicos que incluyan un mayor tamaño de muestra y tiempo de seguimiento.

Referencias

- Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020 ;111(1):10-12.
- Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol*. 2021 ;93(2):673-674.
- Syed F, Yu Q. Cofilin, an intracellular marker for HIV-associated CD4 T-cell motility dysregulation, shed light on the mechanisms of incomplete immune reconstitution in the patients with HIV. *J Med Virol*. 2020 ;92(1):1-3.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378-383.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 ;324(6):603-605.
- Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 ;5:100025
- Ernzen K, Trask AJ, Peeples ME, Garg V, Zhao MT. Human Stem Cell Models of SARS-CoV-2 Infection in the Cardiovascular System. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 :1-13.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19-32.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467.
- Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 ;27(1):89-95.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 ;397(10270):220-232.
- Tung-Chen Y, Blanco-Alonso S, Antón-Huguet B, Figueras-López C, Ugueto-Rodrigo C. Persistent chest pain after resolution of coronavirus 2019 disease (COVID-19). *Semergen*. 2020 ;46 Suppl 1:88-90.
- Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 ;110(3):914-921.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 ;27(2):258-263.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6.
- Meije Y, Duarte-Borges A, Sanz X, Clemente M, Ribera A, Ortega L, et al. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 ;27(8):1151-1157.
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, Strøm M, Weihe P. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020 :ciaa1792.
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 ma-

- nifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 ;75(3):e13746.
20. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 ;35(47):e418.
 21. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duiniveld AJF, Feltkamp MCW, et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *Clinical Medicine*. 2021 ;32:100731.
 22. Dryden M, Stevens W, Venter FWD. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020 ;111(1):10-12.
 23. Bryce-Moncloa A, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco A, Urquiaga-Calderón J, Larrauri-Vigna C, Alegría-Valdivia E. [COVID-19 desde una perspectiva cardiovascular]. *Arch Cardiol Mex*. 2021 Apr 19.
 24. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 ;17(5):259-260.
 25. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 ;75(11):2829-2845.
 26. Sharma RK, Stevens BR, Obukhov AG, Grant MB, Oudit GY, Li Q, et al. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) in Cardiopulmonary Diseases: Ramifications for the Control of SARS-CoV-2. *Hypertension*. 2020 ;76(3):651-661.
 27. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. 2021 Jul 18. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
 28. Parsova KE, Pay L, Oflu Y, Hacıyev R, Çinier G. A rare presentation of a patient with COVID-19: Cardiac tamponade. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020 ;48(7):703-706.
 29. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 ;370:m3026.
 30. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, O'Hara M, Evans S, Agyen L, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):455-457.

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2023;120(2):105-112



Actualización del uso de opiáceos en anestesia: el sufentanilo

García-Trancho Andrea^a, Peralta Covadonga^a, Martínez-Ruiz Alberto^a

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Euzkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Servicio Anestesiología-Reanimación. Barakaldo, España

Recibido el 14 de noviembre de 2022; aceptado el 21 de marzo de 2023

Resumen:

El sufentanilo es un opiáceo sintético de 5 a 10 veces más potente que el Fentanilo. Sus propiedades farmacológicas específicas le confieren ciertas ventajas como la estabilidad hemodinámica o su rápido inicio de acción y de recuperación. Su uso en anestesia está ampliamente extendido tanto en anestesia general como regional y en analgosedación en unidades de críticos. A continuación, se presenta una revisión de las características farmacológicas del sufentanilo, sus usos actuales y sus ventajas o inconvenientes según la última evidencia disponible.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Opiaceoen erabilera eguneratzea anestesian: sufentaniloa

Laburpena:

Sufentaniloa Fentaniloa baino 5-10 aldiz indartsuagoa den opiaceo sintetikoa da. Bere ezaugarri farmakologiko espezifikoez zenbait abantaila ematen dizkiote, hala nola egonkortasun hemodinamikoa edo ekintza eta errekupeazio hasiera azkarra. Anestesian asko erabiltzen da anestesia orokorrean zein eskualdekoan, eta analgosedazioan unitate kritikoetan. Jarraian, sufentaniloaren ezaugarri farmakologikoak, egungo erabilerak eta abantailak edo eragozpenak berrikusiko ditugu, eskura dugun azken ebidentziaren arabera.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

PALABRAS CLAVE

Sufentanilo.
Anestesia.
Cuidados críticos.
Opioides.
Cuidados intensivos.
Regional

GILTZA-HITZAK

Sufentaniloa.
Anestesia.
Zainketa kritikoak.
Opioideak.
Zainketa intentsiboak.
Eskualdekoa.

KEYWORDS

Sufentanil.
Anesthesia.
Critical care.
Opioids.
Intensive care.
Regional

Update on the use of opioids in anesthesia: sufentanil

Abstract:

Sufentanil is a synthetic opioid five to ten times more potent than Fentanyl. Its specific pharmacological properties confer it some advantages like hemodinamical stability or fast onset and recovery time. Its use in anaesthesia is widely extended, in general surgery as well as regional anaesthesia, and for sedation in critical care units. Following a review of the pharmacological properties, current uses and the advantages and disadvantages is presented; following the latest evidence available.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción.

La búsqueda del opiáceo ideal en la anestesia se ha ido modificando con los años hacia la búsqueda del opiáceo adecuado y específico para cada tipo de paciente y procedimiento. El aumento de complejidad de los pacientes y la de las cirugías, junto con una mayor demanda de protocolos de corta estancia (fast-track), hacen que la búsqueda se dirija hacia opiáceos que ofrezcan una estabilidad hemodinámica, puedan usarse de manera prolongada y que permitan una recuperación rápida. El sufentanilo (SUF) posee ciertas de estas características gracias a sus propiedades farmacológicas específicas y podría ser el opiáceo de elección en algunos procedimientos.

Desarrollo.

Propiedades farmacológicas.

El sufentanilo (SUF) (-N-[4(metioxyetil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil]-N fenilpropanamida: 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato) es un opioide sintético derivado de la fenilpiperidina. Con una potencia 5-10 veces mayor que la del fentanilo vía intravenosa¹, y de 3 a 5 veces vía epidural, es el opioide más potente del que disponemos en la actualidad (dosis equianalgésica respecto a la morfina de 0.01)^{1,2}.

Comercializado como citrato de sufentanilo, en ampollas de 5 y 50 µg ml⁻¹, su uso ha sido aprobado para administración intravenosa, epidural y subaracnoidea. Fuera de prescripción se utiliza vía intraarticular, transmucosa (intranasal y sublingual) y como adyuvante en bloqueos periféricos³.

Como el resto de opiáceos, el SUF se une a los receptores de opioides del sistema nervioso central. Posee una alta afinidad y especificidad por receptores μ (aunque también están involucrados en sus efectos los receptores κ y δ)^{1,2,4}. Su unión a la subunidad alfa de las proteínas específicas G de membrana produce una inhibición de los canales de calcio, y apertura de los canales de potasio, removiéndolo del espacio intracelular.

Esto resulta en una hiperpolarización de la neurona que inhibe la conducción del estímulo nervioso (a nivel central y periférico) y la liberación de neurotransmisores y sustancia P en las astas posteriores

de la médula. Clínicamente se traduce en un aumento del umbral del dolor, alteración de la percepción consciente y reacción emocional del dolor (en relación a la inhibición de las interneuronas de la médula espinal, sustancia gris periacueductal y núcleos del rafe), inhibición de las vías ascendentes del dolor y de la reacción simpática asociado al mismo.

El resto de subunidades (no alfa) estimulan las protein-quinasas activadas por mitógenos (MAPK), implicadas en la activación de las cadenas de eicosanoides inflamatorios. Usado en la anestesia quirúrgica, suprime la mayoría de respuestas hemodinámicas al estímulo quirúrgico y la liberación de hormonas de estrés (catecolaminas, insulina, GH, AFH, cortisol, activación del sistema renina – angiotensina...).

Es altamente liposoluble atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica, una de las características que le confiere su rapidez de acción. Administrado vía intravenosa posee un inicio de acción de 1-3 minutos y de tres a seis para efecto máximo, con escasa acumulación y una eliminación también relativamente rápida. Sus efectos, con duración dosis-dependiente pueden ser antagonizados inmediatamente con la administración de naloxona^{1,2,4}.

De manera dosis dependiente, produce desde una potente analgesia hasta una anestesia total (a altas dosis para anestesia única con opiáceos). La depresión respiratoria, se instaura más lentamente con el uso de SUF y fentanilo, que con alfentanilo y remifentanilo, sin embargo un estudio realizado en voluntarios sanos⁵, muestra que la recuperación de la misma es más temprana con el SUF que con el fentanilo a pesar de mantener una analgesia más prolongada en el tiempo con el primero, sugiriendo un mayor confort con un menor riesgo de depresión respiratoria.

Vía epidural su alta liposolubilidad y capacidad de penetración de la barrera hematoencefálica produce analgesia rápida (15 min), con una duración aproximada de 3h.

Farmacocinética

La distribución del SUF corresponde a un modelo tricompartmental, con un tiempo medio de distribución rápida a tejidos periféricos de 1.4 min y un tiempo de redistribución más lento, de 17 min, con un largo periodo de per-

manencia a altas concentraciones tras una inyección única¹⁻⁶. El tiempo de acción mínimo tras una sola inyección es de 30 minutos, en los que el 97% del SUF habrá desaparecido del plasma, aunque el tiempo de acción relativa se prolonga entre 100-150 min para una dosis de 250-1500 µg. La vida media de eliminación es de 164 min para adultos, 76 min para adolescentes y disminuye hasta 97 min para niños entre 2-8 y años. En neonatos se prolonga hasta 434 min⁷.

Una de las propiedades más atractivas del SUF y que hace que muchos anestesiólogo se decanten por este opiáceo para su uso en infusiones continuas, es la vida media contextual (tiempo en el que la concentración de SUF desciende a la mitad tras la interrupción de la infusión continua y que es dependiente de la duración de la misma), que es de 30-35 min tras 4h de administración. Resulta menor que la del alfentanilo y fentanilo, (este último nunca alcanza una fase de meseta y continua aumentando exponencialmente en el tiempo) aunque mucho más prolongada que la del remifentanilo, que es ultracorto^{1,2,6}. Sin embargo, el SUF no necesita ser suplementado con otros opiáceos para la analgesia postoperatoria, ni produce hiperalgesia. Para administraciones más prolongadas (analgesia en unidades cuidados críticos) asciende a 4h tras 12 días de infusión continua por su acumulación en tejido grasos. Un estudio en relación a las depresiones respiratorias postoperatorias tras la infusión continua de opiáceos, observo que en los pacientes tratados con fentanilo, se producían picos secundarios de elevación en la concentración plasmática en el postoperatorio inmediato, mientras que estos picos no estaban presentes en los que recibieron SUF, sugiriendo un menor riesgo de depresión respiratoria con este fármaco⁸.

Posee una alta ionización (80% con un pKa a pH fisiológico de 8,0) y alta unión a proteínas plasmáticas, especialmente a la alfa 1-glicoproteína ácida (93% en varones, 91% en mujeres postparto y 79% en neonatos), que determinan un bajo volumen de distribución (menor que el del fentanilo): 1.7L kg⁻¹ para adultos, y 2.9 L kg⁻¹ para niños entre 2-8 años¹.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante N-desalquilación, O-desmetilación oxidativa e hidroxilación aromática, y en menor medida en intestino delgado, por lo que su eliminación depende principalmente del flujo hepático más que del aclaramiento renal. También se ve afectado por la administración concomitante de otras drogas metabolizadas por los citocromos p450 (p.e: cimetidina, ranitina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina...). Posee un ratio de extracción de 0.7. El aclaramiento plasmático en adultos es de 12.7 ml kg⁻¹ min⁻¹, 12.8ml kg⁻¹ min⁻¹ en adolescentes y 30,5ml kg⁻¹ min⁻¹ en niños. Estudios para su uso en el trasplante hepático muestran que el aclaramiento extrahepático supone un 50% del total en este tipo de pacientes⁹.

Tan solo el 2% del fármaco es excretado inalterado en orina, mientras que el otro 80% lo hace en

forma de metabolito inactivo (N-fenil-propanamida principalmente) dentro de las 24h siguientes a la administración. El SUF no posee metabolitos activos, lo cual supone una ventaja frente al riesgo de acumulación de estos cuando se administra morfina o meperidina en paciente con insuficiencia renal.

Uso intravenoso en anestesia

El sufentanilo es un fármaco ampliamente extendido en la anestesia general, tanto en anestesia total con opiáceos como combinada con hipnóticos en anestesia total intravenosa, balanceada o analgesia. Una de las características clásicas del SUF es la estabilidad hemodinámica que proporciona. Su uso a dosis estándar tiene efectos sobre el tono vasomotor, con un aumento de la capacitancia venosa y una mínima dilatación arterial. Produce un descenso en el consumo de oxígeno y frecuencia cardíaca, sin efectos deletéreos en la contractilidad miocárdica (estudios ecocardiográficos no han encontrado cambios significativos en el índice cardíaco, la fracción de eyección, la función sistólica ni diastólica)¹⁰. Estos beneficios hemodinámicos y protección ante la estimulación autonómica han hecho que su uso sea extendido en la cirugía cardíaca, la anestesia en pacientes hemodinámicamente inestables o con isquemia miocárdica y la neurocirugía, donde la muchas veces la respuesta hemodinámica al estímulo quirúrgico resulta impredecible. Su uso para sedación o analgesia en pacientes conscientes, también es ampliamente aceptado por sus escasos efectos en el flujo cerebral y menor tasa de depresión respiratoria^{8,11}.

En la inducción combinada con un hipnótico, una dosis estándar de 0.5-1 µg kg⁻¹ es suficiente para la abolición de la respuesta hemodinámica en la intubación en pacientes premedicados con midazolam (concentración plasmática de 1.08 ng ml⁻¹), mientras que se requiere el doble (1.5 - 2 µg kg⁻¹) en pacientes no premedicados: (2.08 ng ml⁻¹)¹.

Para el mantenimiento de anestesia general (balanceada con agentes inhalatorios o combinada con otro agente iv) las dosis varían en función del agente concomitante administrado. Se ha visto que las necesidades son mayores cuando se combina con midazolam respecto al propofol. Al igual que otros hipnóticos y opiáceos, precisa un aumento de la dosis en pacientes con patología inflamatoria aguda en comparación con la cirugía programada debido a la variabilidad en el número de receptores de opiáceos y metabolismo que condicionan la situación clínica. La dosis estándar de carga (sin incluir la utilizada en la inducción) es de 0.25-0.2 µg kg⁻¹, siendo suficiente una dosis total 2 µg kg⁻¹ para anestesia de corta duración (1 -2 horas). La dosis de mantenimiento necesaria varía entre 0.5 - 1.5 µg kg⁻¹ h⁻¹ según las características del paciente y el estímulo de la intervención. Pueden precisarse bolos adicionales 0.1-0.25 µg kg⁻¹ para un refuerzo analgésico (0.5-10 µg kg⁻¹ para estímulos intensos como la incisión, es-

ternotomía...). Existen comercializados sistemas de infusión para SUF de concentración objetivo (TCI), siendo las dosis de 0.2-0.4ng mL-1. (1-3ng ml-1 para cirugía mayor; 0.25-1 ng ml-1 para cirugía menor; menor de 0.4ng ml-1 para mantener ventilación espontánea espontánea).

Para la prolongación de analgesia en el periodo postoperatorio suele suplementarse con dosis de 0.1-0.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (0.2-0.4 ng ml-1).

En lo que a cirugías específicas se refiere, respecto al control del dolor de los pacientes sometidos a trasplante hepático, se han demostrado los beneficios del uso de anestesia regional, sin embargo, la mayoría de las veces las alteraciones de la coagulación hacen que los riesgos de inserción de un catéter epidural sean inaceptables. El uso de remifentanilo tiene riesgo de hiperalgesia y precisa suplementación con otros opiáceos y no está indicado ante inestabilidad hemodinámica. El SUF parece la opción más adecuada para su uso en perfusión continua, puesto que produce una menor depresión respiratoria y una analgesia más duradera que el fentanilo, siempre teniendo en cuenta el descenso de la capacidad metabólica y la posibilidad de un flujo hepático disminuido hacen necesario un ajuste minucioso de las dosis para evitar la aparición de efectos adverso¹².

En cuanto a la neuroanestesia, en la que los opiáceos de acción corta son de elección, y dentro de ellos el perfil ultracorto del remifentanilo supone una ventaja para la rápida educación y valoración neurológica, no se han observa diferencia de resultados en cuanto a tiempos de extubación en pacientes con remifentanilo Vs Sufentanilo, ni se tampoco en la estabilidad hemodinámica ni incidencia de efectos adversos¹³. Añadiendo la ventaja de que los pacientes tratados con SUF tienen un menor requerimiento analgésicos postoperatorios y parece que una mejor recuperación cognitiva¹⁴.

La monoanestesia con opiáceos, ha sido una técnica muy extendida en cirugía cardiaca (aunque su uso este en descenso por falta de evidencia en la mejoría de resultados) ha tenido al fentanilo y sufentanilo como protagonistas. Se basa en el uso único de altas dosis de opiáceos (acompañados de relajante muscular) para el mantenimiento de la anestesia. Con una inyección de 5-20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ se SUF (habitualmente 8 $\mu\text{g kg}^{-1}$) administrada en 2-10 minutos es suficiente para la inducción anestésica e intubación oro-traqueal¹.

A diferencia de los hipnóticos intravenosos y los gases, los opiáceos no producen una depresión de la contractilidad, ni alteración de los reflejos cardiacos, produciendo una inducción gradual y bien tolerada, deseable en los pacientes con escasa reserva miocárdica o hemodinámicamente inestables.

El mantenimiento de la anestesia total precisa concentraciones de 5-20ng ml-1, con dosis totales de 15-30 $\mu\text{g kg}^{-1}$ para una extubación previsible en 12-18h. Debe tenerse en cuenta que el uso de circulación

extracorpórea produce fluctuaciones en las dosis de sufentanilo, secundarias a un descenso primario del fármaco en sangre por hemodilución, y el secuestro del fármaco en músculo y pulmones, que provocará un incremento secundario al salir de bomba. Además, una gran cantidad de SUF queda unido a los circuitos y tubuladuras del bypass.

Aun con la anestesia total con opiáceos en descenso en aras de potenciar los protocolos de corta estancia y extubación rápida, el SUF sigue usándose como opiáceo principal de la anestesia balanceada/equilibrada en la cirugía cardíaca. Un estudio comparativo con diferentes opiáceos, demostró que los opiáceos de acción corta como el sufentanilo y remifentanilo, a pesar de ser más caro que el fentanilo, permitían una extubación igual de rápida con un tiempo de estancia y coste similar¹⁵.

Anestesia pediátrica

La experiencia con el uso de SUF en pacientes pediátricos es amplia, instaurándose como el principal opiáceo dentro de la anestesia general en algunos países 16. Posee un amplio margen de seguridad por el alto aclaramiento de SUF en los niños, siendo las dosis estándar en edades entre los 3-12 años de 5-20 $\mu\text{g/kg}$ y ligeramente inferiores en neonatos (5-15 $\mu\text{g/kg}$) debido a la inmadurez metabólica. Su uso como agente inductor único para intubación en neonatos, produce unas condiciones óptimas de intubación, manteniendo la estabilidad hemodinámica y más aún si se administra atropina como premedicación para evitar la bradicardia¹⁷. La estabilidad hemodinámica que proporciona hace que sea útil en pacientes con cardiopatías congénitas^{18,19}.

Ha demostrado ventajas respecto al fentanilo en cuanto a disminución de la incidencia de agitación en la educación secundaria al uso de sevoflurano, y también una menor aparición de náuseas y necesidades de analgesia postoperatoria²⁰.

Otro de las ventajas del SUF, es su rápida absorción transmucosa, con una biodisponibilidad variable entre el 46 y el 47%, convirtiéndolo en un aliado para el uso intranasal en la sedación y analgesia del paciente pediátrico. A pesar de que su administración también produce sensación de quemazón, parece ser mejor tolerado que el midazolam, y aunque su uso fue controvertido en un principio por la aparición secundaria de efectos adversos como la rigidez torácica, los últimos estudios indican que dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$, son seguras y producen una sedoanalgesia eficaz para pequeños procedimientos, solo o combinado con otros agentes intranasales como la dexmetomidina y la ketamina^{21,22}.

Anestesia regional

El uso de opiáceos en la anestesia regional axial, acelera la instauración de la anestesia, prolonga el tiempo analgésico y potencia la efectividad de los bloqueos, esto permite disminuir la dosis de anes-

tésico local 23 y los efectos secundarios del mismo (menor bloqueo motor y simpático). El efecto es dependiente de la dosis, volumen y espacio anatómico. Actúa en las fibras preganglionares y principalmente en los receptores μ -1, estabilizando la reacción al estrés quirúrgico²⁴.

La dosis habitual en anestesia epidural es de 0.5-1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ cuando se usa una baja concentración de anestésico local, y algo menor (0.25 a 0.75 $\mu\text{g kg}^{-1}$) si se incrementa la concentración del mismo (pe: Ropivacaina 0.3%). Dosis iniciales de 0,75 microgramos kg^{-1} , diluidas en 10 ml, permiten una analgesia óptima de cuatro a ocho horas con una analgesia y una adecuada supresión de la respuesta al estrés tanto en cirugía traumatológica, general y urológica, como cirugía torácica^{24,25} pudiendo administrarse bolos suplementarios de 25 a 50 microgramos en función de los signos de disminución de la analgesia. Su uso en anestesia regional pediátrica también está documentado, y se obtienen mejores resultados con el SUF respecto al fentanilo^{26,27}.

La analgesia postoperatoria vía epidural puede administrarse en bolos (0,75 microgramos kg^{-1}) o en perfusión a dosis de 0,2 a 0,3 microgramos/ kg/hora , combinado con anestésico local a diferentes concentraciones, con una alta eficacia, aunque asocia los efectos adversos típicos de los opiáceos como son las náuseas y especialmente prurito²⁸. El SUF administrado de manera aislada por catéter torácico también es eficaz para el control del dolor tras toracotomías, y posee una analgesia más potente y con un inicio de acción más rápido que el Fentanilo²⁹.

Para la anestesia intradural se utilizan dosis de 1.25 μg -10 μg , (usualmente 5 μg) en intervenciones de extremidad inferior y urológica. Al igual que vía epidural, acelera el efecto analgésico, aumenta la potencia anestésica y la duración del bloqueo y permite disminuir el uso de anestésico local³⁰. Comparado con el fentanilo vía intratecal, demuestra un inicio de acción más rápido, con una mayor duración de la analgesia aunque con alta incidencia de prurito, que se controla con el uso de dosis inferiores 1.5 μg^{31} .

Su uso como coadyuvante a los bloqueos regionales periféricos, fuera de prescripción, parece alargar la duración del bloqueo motor y sensitivo^{32,33}. Aunque la utilización de opiáceos a nivel periférico sigue siendo controvertida debido a que no hay evidencia que respalde la presencia de receptores opiáceos a nivel axonal periférico, y su efecto beneficioso parece secundario a la absorción sistémica del fármaco³⁴.

Obstetricia

Aunque no se han demostrado teratogenicidad en estudios realizados en animales, no existen estudios en humanos, por lo que el SUF pertenece a la categoría C de fármacos durante el embarazo. No se recomienda su uso intravenoso para anestesia general en cesárea previo a la sección del cordón umbilical puesto que a pesar de que su concentración en sangre fetal es un 20% menor que en el plasma materno, indu-

ce los mismos efectos secundarios que el resto de los opiáceos en el neonato. No está documentado el paso del sufentanilo a la leche materna por lo que se recomienda suspender la lactancia durante las 24h siguientes a la administración intravenosa del fármaco.

Su uso vía regional (tanto epi como intradural) no tiene efectos deletéreos en el feto³⁵ y permite disminuir la dosis de anestésico local³⁶. Gracias a su alta liposolubilidad, tiene una mayor penetración en la médula espinal comparado con el fentanilo, con una analgesia más rápida (característica útil en caso de cesáreas urgentes) y sus bajas concentraciones plasmáticas en sangre materna gracias a un gran volumen de distribución resultan en una menor concentración en sangre umbilical³⁷.

Para el trabajo de parto, la dosis de inicio en bolo epidural es de 5-15 μg (1.5 - 2.5 μg vía intratecal si se utiliza anestesia combinada) y puede mantenerse a bolos o mediante perfusión continua a dosis de 0.1-0.3 $\mu\text{g/kg/hora}$ (habitualmente perfusiones de 0,3 - 0,5 $\mu\text{g/mL}$). Combinado con anestésico local, obtienen una analgesia óptima³⁷. La dosis necesaria de anestésico y opiáceo es mayor para la anestesia en cesáreas. Vía intradural es de 5 μg - 10 μg . Vía epidural puede aumentar hasta 15 mcg^{38} .

Sedoanalgesia en unidades de críticos

El uso del SUF en la sedación de pacientes críticos, persigue su efecto de estabilización hemodinámica con una analgesia satisfactoria³⁹ y evitar los inconvenientes del uso de la morfina y el fentanilo, como la acumulación tras infusiones continuas prolongadas⁴⁰. Las dosis varían de 0.2 $\mu\text{g/kg/h}$ según el grado de sedación requerida y la administración de otros fármacos asociados (sedación multimodal)⁴¹. Un estudio multicéntrico reciente demuestra que en sedaciones prolongadas de 48-168h la analgesia con SUF es más eficaz que con fentanilo, con un mayor descenso de parámetros inflamatorios y una menor interferencia fisiológica e incidencia de hipotensión, sin observarse diferencias en la incidencia de otros efectos adversos como los vómitos o los escalofríos⁴².

La sedación con remifentanilo tiene la ventaja de un cese de acción más rápido, permitiendo una temprana evaluación neurológica, pero su contraindicación en pacientes inestables y la desaparición inmediata del efecto analgésico hace del sufentanilo una alternativa razonable y extendida^{43,44}.

Reacciones adversas

El sufentanilo posee reacciones adversas comunes al resto de opiáceos, aunque algunos poseen manifestaciones diferentes dado a su estructura molecular específica¹. Comparado con el fentanilo, demuestra una menor incidencia de náuseas y vómitos²⁰. Los síntomas eufóricos también son menos comunes por un efecto limitado en las estructuras dopaminérgicas. Su influencia en el flujo cerebral es menor comparado con fentanilo.

Uno de los efectos secundarios frecuentemente asociados es la bradicardia, relacionada con la velocidad de infusión del fármaco. Puede evitarse con una inyección fraccionada o lenta o administrando atropina como premedicación en la inducción.

Al igual que el remifentanilo, la administración rápida está relacionada con la aparición de rigidez torácica inmediata o tardía, que responde a naloxona. El mecanismo de acción es desconocido. Sin embargo, un estudio reciente parece relacionar la dificultad para la ventilación manual durante la anestesia con SUF al cierre de la vía respiratoria superior, y no a la rigidez torácica⁴⁴. La incidencia de escalofríos postoperatorios parece similar a la del remifentanilo.

La reacción adversa más frecuente en anestesia regional (tanto epidural como intratecal) es el prurito que responde parcialmente a naloxona y parece controlarse con la disminución de la dosis. No se ha demostrado relación con la liberación de histamina (no produce liberación de la misma a diferencia de la morfina)²⁸.

Conclusiones

La complejidad creciente de los pacientes y cirugías en la actualidad exige una revisión continua de los fármacos disponibles para conseguir una adecuación de las características fisicoquímicas a las necesidades requeridas. El sufentanilo parece ser un opiáceo adecuado antes pacientes con riesgo de inestabilidad hemodinámica, pacientes con insuficiencia renal con riesgo de acumulación de metabolitos, y pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Su rápido inicio de acción también supone una ventaja en procedimientos de urgencia, especialmente en técnicas de anestesia neuroaxial. Al alcanzar una fase de meseta en infusiones continuas, con una eliminación predecible, supone una alternativa al remifentanilo, tanto en anestesia como en sedación, especialmente en aquellos pacientes en los que los requerimientos analgésicos sean elevados, sin hacer necesario la suplementación posterior con morfina. En resumen, dentro del abanico de fármacos opiáceos disponibles, el sufentanilo tiene su lugar específico y diferenciado como alternativa razonable, incluso de elección en ciertos procedimientos según la evidencia disponible.

Preguntas.

1. *Cuál de las siguientes respuestas es la incorrecta respecto a las propiedades farmacológicas del sufentanilo:*

- A. Posee una potencia 10 veces mayor que la del Fentanilo.
- B. Su efecto fundamental es sobre los receptores μ .
- C. Su metabolización y eliminación depende principalmente del aclaramiento renal.
- D. Posee una alta ionización y alta unión a proteínas plasmáticas.
- E. Es altamente liposoluble.

2. *Respecto a las ventajas del Sufentanilo, señale la verdadera:*

- A. Vía intravenosa no produce efectos deletéreos en el feto.
- B. Vía epidural no se asocia a prurito al no producir liberación de histamina
- C. No tiene metabolitos activos.
- D. La recuperación de la depresión respiratoria es más rápida que con remifentanilo
- E. Su metabolismo no se ve interferido ante un descenso del flujo hepático.

3. *Respecto al uso del Sufentanilo en anestesia intravenosa es incorrecto.*

- A. La insuficiencia hepática es una contraindicación para su uso.
- B. Su uso produce un descenso del consumo de oxígeno miocárdico sin alteración de la contractilidad.
- C. Puede realizarse una inducción y mantenimiento de anestesia con sufentanilo como único fármaco.
- D. Existen disponibles sistemas de infusión por objetivo de concentración (TCI) para sufentanilo.
- E. Su uso en perfusión continua no produce acumulación significativa en una cirugía de tiempo medio.

4. *Con respecto al uso del Sufentanilo en anestesia regional señale la opción correcta.*

- A. La dosis anestésica de sufentanilo requerida vía epidural es independiente de la concentración de fármaco anestésico local.
- B. La alta liposolubilidad le otorga un inicio de acción más rápido vía epidural e intratecal que el fentanilo.
- C. El prurito es un efecto adverso infrecuente.
- D. La administración continua de sufentanilo vía epidural produce altas concentraciones de fármaco en sangre de cordón fetal.
- E. Se cree que su efecto analgésico como coadyuvante en los bloqueos regionales se debe a su efecto en los nervios periféricos.

5. *En el uso de sufentanilo en analgesia sedación. Señale la opción correcta.*

- A. Está contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables.
- B. Permite una rápida recuperación neurológica para realizar ventanas de sedación debido a una vida media contextual estable en perfusiones continuas prolongadas.
- C. Precisa suplementación con otro opiáceo si se retira la sedación para evitar hiperalgesia.
- D. Produce menos escalofríos que el sufentanilo
- E. No existe riesgo de aparición de tolerancia en perfusiones prolongadas.

Bibliografía.

1. Rosow C, Dershwitz M. Pharmacology of Opioid Analgesics. En: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM. eds. Anesthesiology, 2e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.

2. Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1988; 36: 286-27.
3. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc Nat Acad Sci*. 1993; 90: 5391-2.
4. Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TF, Isern S, Hansen TW, et al. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg*. 1990; 70: 8-7.
5. Johnson KB, Healy A. The Clinical Pharmacology of Opioids. In: Johnson KB. eds. *Clinical Pharmacology for Anesthesiology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
6. Lundeborg S1, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3):274-9.
7. Ourahma S, Marchetti F, Clergue F. Perfusion peropératoire de fentanyl ou de sufentanil: concentrations plasmatiques et modifications respiratoires postopératoires. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993; 12: 357.
8. Raucoules-Aimé M, Kaidomar M, Levrone JC, Le Moing JP, Goubaux B, Gugenheim J, Grimaud D. Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1997; 84(5):1019-24.
9. Bhavsar R, Sloth E, Folkersen L, Greisen JR, Jakobsen CJ. Sufentanil preserves hemodynamics and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 1002-7.
10. Hans P, Bonhomme V. Anesthetic management for neurosurgery in awake patients. *Minerva Anesthesiol*. 2007; 73: 507-5.
11. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Milevoj M, Pettenuzzo T, Gringeri E, et al. Pain Control After Liver Transplantation Surgery. *Transplantation Proceedings*. 2014; 46 (7): 2300-7
12. Djian MC, Blanchet B, Pesce F, Sermet A, Disdet M, Vazquez V, et al. Comparison of the Time to Extubation After Use of Remifentanyl or Sufentanil in Combination with Propofol as Anesthesia in Adults Undergoing Nonemergency Intracranial Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28(4): p560-8
13. Martorano PP, Aloj F, Baietta S, Fiorelli A, Munari M, Paccagnella F, et al. Sufentanil-propofol vs remifentanyl-propofol during total intravenous anesthesia for neurosurgery. A multicentre study. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(6):233-43.
14. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 2001; 93: 859-5.
15. Constant I, Louvet N, Guye ML, Sabourdin N. General anaesthesia in children: a French survey of practices. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012; 31(9):709-23
16. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014; 14 :120.
17. Rakanrattana U, Suksompong S: Comparison of sufentanil and fentanyl for surgical repair of congenital cardiac defects. *J Med Assoc Thi*. 2002; 85 (Suppl. 3): 807-7
18. Glenski JA, Friesen RH, Hassanein RS, Henry DBJ. Comparison of the hemodynamic and echocardiographic effects of sufentanil, fentanyl, isoflurane, and halothane for pediatric cardiovascular surgery. *Cardiothorac Anesth*. 1988 ; 2(2):147-8.
19. Li X, Zhang Y, Zhou M, Xia Q, Li W, Lu Q. The effect of small dose sufentanil on emergence agitation in preschool children following sevoflurane anesthesia for elective repair of unilateral inguinal hernia. *Saudi Med J*. 2013; 34(1):40-5
20. Hitt JM, Corcoran T, Michienzi K, Creighton P, Heard C. An evaluation of intranasal sufentanil and dexmedetomidine for pediatric dental sedation. *Pharmaceutics*. 2011; 21;6(1):175-9.
21. Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J, Schmiegelow K, Anderson BJ, Ferreirós N et al. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(2):170-10.
22. Li H, Li Y, He R. Sparing effects of sufentanil on epidural ropivacaine in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate surgery. *Yonsei medical journal*. 2015. 56 (3): P832-7
23. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 282-7
24. Cosmo G, Congedo E, Lai C, Sgreccia M, Amato A, Beccia G, et al: Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 1020-5.
25. Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN: Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2009; 12: 27-33.
26. Cho JE, Kim JY, Kim JE, Chun DH, Jun NH, Kil HK. Epidural sufentanil provides better analgesia from 24 h after surgery compared with epidural fentanyl in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1360-3
27. Sitsen E, Poorten F, Alphen W, Rose L, Dahan A, et al: Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 mg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med*. 2007; 32: 475-5.

28. Bhargava S, Tamaskar A, Chakravarty N, Shende S, Shidhaye RV. Comparative study of thoracic epidural fentanyl with sufentanil for postoperative pain relief in thoracic surgery. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2015; 18(3). Pages 260-4
29. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single intrathecal anaesthesia. *Eur J Anesthesiol*. 2011; 28 (Suppl. 48): 6-4
30. Motiani P, Chaudhary S, Bahl N, Sethi AK: Intrathecal sufentanil versus fentanyl for lower limb surgeries – a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2010; 26: 507-6.
31. Azimaraghi O, Marashi SM, Khazaei N, Pourhasan S, Movafegh A. The effect of adding sufentanil to 0.5% hyperbaric bupivacaine on duration of brachial plexus blockade in chronic opium abusers: A randomized clinical trial. *Anesthesiology and Pain Medicine* . 2015; 5(3)
32. Antonucci S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. *Minerva Anesthesiol*. 2001; 67(1-2):23-7.
33. Weller RS, Butterworth J. Opioids as local anesthetic adjuvants for peripheral nerve block. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2004; 8 (3): 123–5.
34. Wang K, Cao L, Deng Q, Sun LQ, Gu TY, Song J. The effects of epidural/spinal opioids in labour analgesia on neonatal outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth*. 2014; 61(8):695-14.
35. Chen X, Qian X, Fu F, Lu H, Bein B. Intrathecal sufentanil decreases the median effective dose (ED50) of intrathecal hyperbaric ropivacaine for caesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 284-6
36. Bauchat J, Wong CA. Neuraxial Labor Analgesia and Effect on Labor. In: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K. eds. *Obstetric Anesthesia*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
37. Toledo P. Anesthesia for Cesarean Section and Postoperative Analgesia. In: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K. eds. *Obstetric Anesthesia*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015
38. Kröll W, List WF. Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient. *Anaesthesist*. 1992; 41(5):271-5
39. Costa MG, Chiarandini P, Della Rocca G. Sedation in the critically ill patient. *Transplant Proc*. 2006;38(3):803-4.
40. Wappler F, Scholz J, Prause A, Möllenberg O, Bause H, Schulte am Esch J. Level concept of analgesic dosing in intensive care medicine with sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998 Jan;33(1):8-13
41. Yang H, Sun R, Chang Y, Fu Y, Li B, Qin B, et al. A multicenter randomized controlled trial of sufentanil for analgesia/sedation in patients in intensive care unit. *Chinese Critical Care Medicine*. 2014; 26 (2); 94-6.
42. The SRLF Trial Group. Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice. *Annals of Intensive Care*. 2013, 3:24????
43. Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 86: 763-8.
44. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, Nagasaka HJ . Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *Clin Anesth*. 2015.

Comprometidos con tu salud

Descubre nuestra forma de entender
la salud, persona a persona.

- Más de 180 hospitales, institutos y centros médicos.
- Más de 40.000 profesionales dedicados a tu salud.
- Todas las especialidades, tratamientos y tecnología médica de vanguardia.
- Concertados con todas las compañías aseguradoras

Para nosotros lo primero es estar
cerca de ti con todo lo que pueda
necesitar tu salud.

RPS 3/20



Accede online a tus resultados y gestiona
tus citas en el área **"Mi Quirónsalud"**
de **quironsalud.es**, o en nuestra **App**.

 **quirónsalud**

La salud persona a persona

 Hospital
quirónsalud
Bizkaia

 Hospital
quirónsalud
Vitoria

 Policlínica Gipuzkoa
Grupo  quirónsalud

Cita previa
900 301 013



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

<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
- 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), 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.

