

Volumen 79 • N.º 1

Enero - marzo 2023

## SUMARIO

### Editorial

- 6 La psicología militar en las operaciones psicológicas: ética y deontología  
*Robles-Sánchez J. I.*

### Carta al director

- 11 A propósito de los trabajos de la Dra. García Silgo sobre la simulación de enfermedad en general y particularmente en los Ejércitos  
*Esteban-Hernández A.*

### Artículo original

- 13 Manejo de un brote de covid-19 en un despliegue  
*Pérez-Heras I., de-Andrés-Palomo R.*
- 18 Sumisión química en los Servicios de Urgencias de la Red Hospitalaria  
*Díaz-Viudes A., Llorente-Ballesteros M. T., Guzmán-Rosario D. M., Mena-Pérez-Montaut S., Villegas-Vallbona D., Urquía-Grande M. L.*
- 22 Análisis exploratorio de las variables de personalidad y aptitudes de los pilotos de drones de la Unidad Militar de Emergencias  
*Pastor-Álvarez A., Bashore-Acero B., Gamboa-Salto C.*
- 28 Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola. A propósito de un caso  
*Villegas-Vallbona D., Llorente-Ballesteros M. T., Martínez-Galdámez M. E., Urquía-Grande M. L.*
- 35 Posible influencia de factores no controlados en las concentraciones séricas de uracilo  
*Repilado-Álvarez A., Llorente-Ballesteros M. T., Hurtado-de-Mendoza J., Gallego-Iglesias B. M., López-Fernández L., Sánchez-López P.*

### Comunicación breve

- 42 Dolor abdominal inespecífico, un cuadro a vigilar  
*Lou-Calvo E., Estrada-Lázaro I. M., García-Castelblanque M., Villota-Bello A., Morales-Hernández I., Mora-Martínez H.*
- 45 Diarrea crónica en paciente inmunocompetente  
*Sáez-García M. A., Domínguez-Cañete J. J., Ferrara-Coppola C., Yuste-del Pozo V., Guereñu-Panero I., Rueda-Correa, F.*

### Nota técnica

- 47 Evaluación positiva de medicamentos: noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023  
*Yuste-Gutiérrez A. M., Villabona-Rivas I., Aparicio-Hernández R. M., García-Luque A.*

### Reseñas bibliográficas

- 50 Jefatura Conjunta de Sanidad (JECOSAN)  
*Cique-Moya A.*

### Informes

- 52 Actualización en el manejo de la hipertensión intracraneal tras un traumatismo craneoencefálico  
*Val-Jordán E., Fuentes-Esteban D., Casado-Pellejero J., Nebra-Puertas A.*

### Imagen problema

- 61 Lesión pilosa dolorosa en región sacrocóxigea  
*Sáez-García M.A., Ferrara-Coppola C., Baena-Romero V., Scavarda-Lamberti A., Ortega-Núñez M.A.*

### Normas de publicación



MINISTERIO DE DEFENSA



ISSN 2340-3594





# Sanidad Militar

Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España

EDITA:



Paseo de la Castellana 109, 28046 Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de información almacenada, sin la autorización del editor.

## Distribución y suscripciones

MINISTERIO DE DEFENSA  
Secretaría General Técnica  
Subdirección General  
de Publicaciones y Patrimonio Cultural  
Camino de los Ingenieros, 6  
28071 Madrid  
Tfno. 91 364 74 21 RCT 814 74 21  
Fax 91 422 21 90 RCT 814 74 07  
Correo electrónico: suscripciones@oc.mde.es

## Redacción

HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA  
Glorieta del Ejército, s/n  
28047 Madrid  
Tfno. 91 422 22 33  
Fax 91 422 21 90  
E-mail: medicinamilitar@oc.mde.es

## Fotocomposición e Impresión

Ministerio de Defensa  
NIPO 083-15-050-4 (edición impresa)  
ISSN 1887-8571 (edición impresa)  
NIPO 083-15-051-X (edición en línea)  
ISSN 2340-3594 (edición en línea)  
Depósito legal M 1046-1958

www.mde.es

Título abreviado: Sanid. mil.

Soporte válido: SVR n.º 352

Periodicidad: trimestral, un volumen por año

Tarifas de suscripción anual:

España: 12,00 euros.

Europa: 16,00 euros.

Resto del mundo: 18,00 euros.

Precio por ejemplar: 4 euros.

Disponible en:

<https://publicaciones.defensa.gob.es>  
(Catálogo de Publicaciones de Defensa)

<https://cpage.mpr.gob.es/>  
(Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado)

## Director

**D. Juan José Sánchez Ramos. General de división farmacéutico. Inspector general de Sanidad de la Defensa (Inspección General de Sanidad)**

## Director Ejecutivo

**D. José Ignacio Robles Sánchez. Teniente coronel psicólogo (retirado). Inspección General de Sanidad Comité de Redacción**

REDACTORA JEFE: D<sup>a</sup> María Vicenta García Rosado. Coronel médico. Especialista en Medicina Preventiva. Directora Escuela Militar de Sanidad. Academia Central de la Defensa. Madrid.

EDITORES:

- D<sup>a</sup> María Julia Ajejas Bazán. Comandante enfermero. Escuela Militar de Sanidad. Academia Central de la Defensa. Madrid.  
D. Julio Astudillo Rodríguez. Teniente coronel enfermero retirado. Licenciado en Veterinaria. Profesor asociado de la Universidad Alfonso X El Sabio.  
D. Enrique Bartolomé Cela. General de brigada médico. Director de Sanidad de la Armada.  
D. Ignacio Bodega Quiroga. Coronel médico. Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo del HCD. Profesor asociado Universidad de Alcalá.  
D. Alberto Cique Moya. Coronel Veterinario. Estado Mayor Conjunto. Jefatura Conjunta de Sanidad.  
D. Pedro Encinas Blanco. Coronel farmacéutico retirado. Asesor del Inspector General de Sanidad.  
D. Enrique Gallego Colón. Teniente médico. Doctor por el Imperial College London. Servicio de Sanidad de la Escuela Naval Militar. Marín (Pontevedra).  
D. Rafael García Cañas. Comandante médico. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Profesor clínico. Universidad de Alcalá. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Rafael García Rebollos. Teniente coronel médico. Odontólogo. Profesor asociado de la UCM. Inspección General de Sanidad.  
D<sup>a</sup> Mónica García Silgo. Comandante psicólogo. Subunidad de Psicología Operativa y Social. Inspección General de Sanidad.  
D. Pedro Gil López. Teniente coronel médico especialista en Alergología y Medicina de Familia. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Alberto Hernández Abadía de Barbará. General de brigada médico especialista en Medicina Intensiva. Diplomado en Estado Mayor. Jefatura Conjunta de Sanidad. CG EMAD-EMACON-JECOSAN.  
D. Agustín Herrera de la Rosa. Coronel médico retirado. Neumólogo.  
D<sup>a</sup> Elvira Pelet Pascual. Coronel médico. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesor clínico. Universidad de Alcalá. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Jesús Martínez Chicón. Teniente coronel odontólogo. Gabinete Técnico de la Subsecretaría de Defensa. Ministerio de Defensa. Madrid.  
D. Luis Moreno Fernández Caparrós. General de brigada veterinario retirado. Académico de número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias y de la Real Academia de Doctores de España y miembro correspondiente de la Real Academia de Veterinaria de Francia. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.  
D<sup>a</sup> María José Muñoz Cenjor. Comandante psicólogo. Especialista en Psicología Clínica. Profesor asociado Universidad Rey Juan Carlos. Profesor Clínico Universidad de Alcalá. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Miguel Puerro Vicente. Profesor titular. Universidad de Alcalá.  
D. Jaime Ruiz-Tapiador Boluda. Teniente coronel farmacéutico. Jefe de la Farmacia Central de la Inspección General de Sanidad. MINISDEF. Doctor por la Universidad Complutense de Madrid y Universidad de Alcalá. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.  
D. Miguel Ángel Sáez García. Teniente coronel médico especialista en Anatomía Patológica. Profesor clínico. Universidad de Alcalá. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Felipe Sainz González. Coronel médico especialista en Cirugía Vascul. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».  
D. Álvaro Vázquez Prat. Coronel médico. Subdirector médico del Hospital General de la Defensa. Zaragoza.  
D. José Luis Vega Pla. Coronel veterinario especialista en Genética y reproducción animal. Laboratorio de investigación aplicada. Córdoba.

## Comité Científico

- D<sup>a</sup> Victorina Aguilar Vilas. Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares.  
D. Arturo Anadón Navarro. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.  
D. Javier Arias Díaz. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid.  
D. Luis Alberto Calvo Sáez. Presidente del Consejo General de Colegios Veterinarios de España.  
D. Luis Callol Sánchez. General de brigada médico retirado. Profesor titular emérito de la Universidad Complutense de Madrid.  
D. Heliodoro Carpintero Capel. Presidente de la Real Academia de Psicología de España.  
D. Benito del Castillo García. Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia.  
D. Tomás Cobo Castro. Alférez médico reservista voluntario. Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Vicepresidente de la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS).  
D. Santiago Coca Menchero. General de división médico (retirado). Catedrático de la Universidad de Alcalá.  
D. Fernando Gilsanz Rodríguez. Académico electo de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid.  
D<sup>a</sup> Irene Iglesias Peinado. Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.  
D. Guillermo J. Pradies Ramiro. Profesor titular y vicedecano de la Facultad de Odontología de la UCM. Presidente de la European Prosthodontic Association.  
D. Manuel Alfonso Villa Vigil. Catedrático de Odontología.

## SUMARIO

### EDITORIAL

- 6 **La psicología militar en las operaciones psicológicas: ética y deontología**  
*Robles-Sánchez J. I.*

### CARTA AL DIRECTOR

- 11 **A propósito de los trabajos de la Dra. García Silgo sobre la simulación de enfermedad en general y particularmente en los Ejércitos**  
*Esteban-Hernández A.*

### ARTÍCULO ORIGINAL

- 13 **Manejo de un brote de covid-19 en un despliegue**  
*Pérez-Heras I., de-Andrés-Palomo R.*
- 18 **Sumisión química en los Servicios de Urgencias de la Red Hospitalaria**  
*Díaz-Viudes A., Llorente-Ballesteros M. T., Guzmán-Rosario D. M., Mena-Pérez-Montaut S., Villegas-Vallbona D., Urquía-Grande M. L.*
- 22 **Análisis exploratorio de las variables de personalidad y aptitudes de los pilotos de drones de la Unidad Militar de Emergencias**  
*Pastor-Álvarez A., Bashore-Acero B., Gamboa-Salto C.*
- 28 **Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola. A propósito de un caso**  
*Villegas-Vallbona D., Llorente-Ballesteros M. T., Martínez-Galdámez M. E., Urquía-Grande M. L.*
- 35 **Posible influencia de factores no controlados en las concentraciones séricas de uracilo**  
*Repilado-Álvarez A., Llorente-Ballesteros M. T., Hurtado-de-Mendoza J., Gallego-Iglesias B. M., López-Fernández L., Sánchez-López P.*

### COMUNICACIÓN BREVE

- 42 **Dolor abdominal inespecífico, un cuadro a vigilar**  
*Lou-Calvo E., Estrada-Lázaro I. M., García-Castelblanque M., Villota-Bello A., Morales-Hernández I., Mora-Martínez H.*
- 45 **Diarrea crónica en paciente inmunocompetente**  
*Sáez-García M. A., Domínguez-Cañete J. J., Ferrara-Coppola C., Yuste-del Pozo V., Guereñu-Panero I., Rueda-Correa F.*

### NOTA TÉCNICA

- 47 **Evaluación positiva de medicamentos: noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023**  
*Yuste-Gutiérrez A. M., Villabona-Rivas I., Aparicio-Hernández R. M., García-Luque A.*

### RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

- 50 **Jefatura Conjunta de Sanidad (JECOSAN)**  
*Cique-Moya A.*

### INFORMES

- 52 **Actualización en el manejo de la hipertensión intracraneal tras un traumatismo craneoencefálico**  
*Val-Jordá E., Fuentes-Esteban D., Casado-Pellejero J., Nebra-Puertas A.*

### IMAGEN PROBLEMA

- 61 **Lesión pilosa dolorosa en región sacrocóxigea**  
*Sáez-García M.A., Ferrara-Coppola C., Baena-Romero V., Scavarda-Lamberti A., Ortega-Núñez M.A.*

### NORMAS DE PUBLICACIÓN

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 6 **Military psychology in psychological operations: ethics and deontology**  
*Robles-Sánchez J. I.*

### LETTER TO THE EDITOR

- 11 **Regarding the work of Dr. García Silgo on the simulation of illness in general and particularly in the Armies**  
*Esteban-Hernández A.*

### ORIGINAL ARTICLE

- 13 **COVID-19 outbreak management during deployment**

*Pérez-Heras I., De-Andrés-Palomo R.*

**SUMMARY: Background and objectives:** The COVID-19 pandemic has affected all areas of our society, and international missions are not an exception. With this study we intended to share our experience with an outbreak of COVID-19 in an area of operations. **Material and methods:** A prospective observational study was performed from 11/23/2021 - 02/22/2022. The variables studied were: sex, age, days since the last vaccine dose, type of vaccine in the first and second doses (Moderna, Pfizer or Astrazeneca), in-theatre deployment with one or two doses, COVID-19 prior to deployment, COVID-19 during deployment, symptomatology (asymptomatic, anosmia, cough, fever, malaise, headache, runny nose) and volunteering for vaccination in area of operations. **Results:** A total of 188 (32.1% of the contingent) were positive during the period studied, with 183 close contacts. Of the contingent, 23 (3.9%) were women and 572 (96.1%) men, with a mean age of 32 years. 64.4% were asymptomatic. The symptoms presented were: 10.9% anosmia, 35.9% cough, 9.4% runny nose, 32.8% headache, 57.8% malaise and 20.3% fever. They were all mild cases. Of the positive cases, 90% of those who were vaccinated with a single dose were asymptomatic at diagnosis versus 64% of those vaccinated with two doses ( $p=0.01$ ). **Conclusions:** Our experience with a COVID-19 outbreak during a mission reflects the importance of prevention and control measures for the correct development of the mission. Use of masks is essential, as well as trying to maintain social distancing in the bases. The use of rapid antigen test for diagnosis and screening is a useful and affordable tool. Lax quarantine protocols allow the correct development of the operations without an increase in the risk of infection.

**KEYWORDS:** COVID-19, Military medicine, Disease Outbreaks, COVID-19 Vaccines.

- 18 **Chemical submission in the emergency services of the hospital network**

*Díaz-Viudes A., Llorente-Ballesteros MT., Guzmán-Rosario DM., Mena-Pérez-Montaut S., Villegas-Vallbona D., Urquía-Grande ML.*

**SUMMARY: Antecedents and objectives:** Scopolamine is used to commit illegal acts. The number of suspected cases of this substance in the Emergency Services seems to have increased in recent years. There is no clear and rigorous relationship with the number of cases described in the scientific literature, due to the difficulty of its detection in subjects who are under its effects. A further study on Chemical Submission is proposed, by describing a clinical case registered in the Emergency Service of the Gómez Ulla Central Defense Hospital and an improvement in the approach to this type of cases from triage. **Material and methods:** The study of the registered case has been based on the description of the analytical method and supported by a bibliographic review using different specialized bases in reference to Escopolamine poisoning and its use in criminal acts. **Results:** Being a substance whose detection is time-dependent, the Gómez Ulla Central Defense Hospital established a protocol together with the Defense Toxicology Institute in 2018 in order to carry out identification analyzes of substances used in cases of Suspected Submission Chemistry. **Conclusions:** The need to establish appropriate multidisciplinary protocols in the Emergency Services arises. Proposal of a differential diagnosis in cases with alterations in the level of consciousness, as there is the possibility of scopolamine intoxication and suspicion of Chemical Submission, since the detection of the substance is time-dependent.

**KEYWORDS:** Scopolamine, Intoxication, Chemical submission.

- 22 **Exploratory analysis of personality and aptitude variables of drone pilots of the Military Emergencies Unit.**

*Pastor-Álvarez A., Bashore-Acero B., Gamboa-Salto C.*

**SUMMARY: Background and objectives:** The use of remotely piloted aircraft systems (RPAS), or more commonly known as drones, has grown exponentially in the last years not only in military but also in civilian environments. No specific procedures to clearly delimitate assessment variables for these pilots have been described. Therefore, there is a general tendency in the assessment of RPAS pilots, to apply similar assessments to those carried out for piloted aircraft pilots. The main aim of this exploratory study was to analyze specific variables and aptitudes which affect RPAS pilots belonging to the Military Emergencies Unit (UME). **Material and method:** Several personality and aptitude tests were administered to 19 UME pilots. **Results:** The most important finding of the present study was the dominance of three cognitive aptitudes (spatial aptitude, attention and mechanical aptitude) in expert pilots over the rest of the participants. **Conclusions:** This result contributes to the creation

in the future of more specific procedures of assessment for RPAS pilots, if further research with bigger samples confirms the data found in the present study.

KEYWORDS: RPAS, Drone, Pilot, Aptitudes, Personality.

28 **Positive for opiates in urine drug test after poppy seed consumption. A case report**

*Villegas-Vallbona D., Llorente-Ballesteros M. T., Martínez-Galdámez M. E., Urquía-Grande M. L.*

**SUMMARY: Antecedents and objectives:** Poppy seeds, whose consumption alone or contained in certain foods is considered safe in Spain from the toxicological point of view, have different amounts of opioid alkaloids that can cause “false positive” results in drugs analysis of urine samples, such as those routinely performed, among other groups, on Armed Forces personnel. Following a case detected at the Defense Institute of Toxicology of a positive result to opiates in a person who reported the consumption of a bread containing poppy seeds, it was proposed to carry out a study of this problem and how to approach it from the analytical point of view. **Material and methods:** We studied how the consumption of this bread affected to two volunteers, analyzing urine samples by both screening and confirmation methods, and was supported by a literature review using different specialized databases in reference to the interference of the consumption of poppy seeds and products containing them with the analysis of drugs of abuse in urine samples. **Results:** Using the 300 ng/ml cut-off point, 62% of the screening tests were presumably positive to opiates. In certain samples the confirmatory analysis identified codeine above the established detection limit. The literature supported these results. **Conclusions:** In order to deal with this problem analytically, it has been proposed to increase the confirmation cut-off level in the analytical confirmatory technique. In addition, the detection of thebaine as a specific biomarker for poppy seed consumption and/or the increase of the cut-off point to 2000 ng/ml has been proposed as other possible measures to be implemented.

KEYWORDS: Poppy seeds, Opioid alkaloids, Drug test, Urine, False-positive.

35 **Possible influence of uncontrolled factors on serum uracil concentrations**

*Repilado-Álvarez A., Llorente-Ballesteros MT., Hurtado-de-Mendoza J., Gallego-Iglesias BM., López Fernández L., Sánchez López P.*

**SUMMARY: Background and objective:** dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency has been associated with an increased risk of toxicity after exposure to fluoropyrimidines (FP). Determination of endogenous uracil (U) plasma concentrations is the recommended test to identify DPD deficiency. However, the value of U can be affected by various factors. The objective was to determine the serum concentration of U in a population candidate to receive treatment with FP and to verify if its distribution was compatible with the prevalence of partial DPD deficiency estimated in the Caucasian population. **Material and methods:** prospective observational study in which cancer patients candidates for FP treatment were included. For the analytical determination, a Dionex Ultimate 3000 UHPLC system coupled to a Q-exactive hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer was used. **Results:** 77 patients, with a mean age of 71 years, were included. The mean and median serum U concentrations were 30.4 and 24.0ng/ml, respectively. The range was from 7.1 to 139.7ng/ml. 79.2% of the patients presented a U level between 16 and 150ng/ml, showing a statistically significant difference when compared to the estimated prevalence in the Caucasian population (8%) ( $p$ -value <0.0001). The analytical method used has a correlation coefficient  $R^2 > 0.99$  and a detection limit <0.2ng/ml. **Conclusions:** it is necessary to carry out more studies with a design aimed at establishing the optimal conditions related to the pretreatment of the samples in order to avoid or minimize the influence of these factors on the analyte values.

KEYWORDS: Uracil, Serum, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Toxicity, Liquid chromatography, Mass spectrometry.

## SHORT COMMUNICATION

42 **Non-specific abdominal pain, a case to keep under observation**

*Lou-Calvo E., Estrada-Lázaro I. M., García-Castelblanque M., Villota-Bello A., Morales-Hernandez I., Mora-Martínez H.*

**SUMMARY:** Abdominal pain is a nonspecific symptom, common to multiple processes, with a high prevalence in the general population. It represents 15-20% of the reasons for consultation in the Emergency Department<sup>1</sup>. Most of these pains have a benign etiology, so the initial objective of medical care is to identify those patients whose abdominal pain is due to a serious pathology<sup>2</sup>.

Sometimes, it can have both a fast and torpid evolution and can cause an acute abdomen. Acute abdomen is defined as abdominal pain of recent onset, which requires a rapid and accurate diagnosis due to the possibility that it may lead to urgent surgical treatment. For this, a good history and examination is important, focused on detecting alarm signs and symptoms. If it is not diagnosed and treated properly and early, it can cause consequences such as sepsis, shock, kidney failure, with high mortality.

Below we present the case of a patient with nonspecific abdominal pain and anodyne complementary tests at the beginning of the condition, which evolves in the following hours, forcing the patient to consult again, eventually requiring an emergency surgical intervention. This is a case that forces us to determine multiple differential diagnoses and how to approach this clinic that is as frequent as it is changing.

KEYWORDS: Nonspecific abdominal pain.

45 **Chronic diarrhea in an immunocompetent patient**

*Sáez-García MA., Domínguez-Cañete JJ., Ferrara-Coppola C., Yuste-del Pozo V., Guereñu-Panero I., Rueda-Correa F.*

**SUMMARY:** We present a case of chronic diarrhea in a 58-year-old male patient with no relevant personal history and no known alterations in his immune status.

KEYWORDS: Chronic diarrhea, Immunocompetent, Histopathology.

## TECHNICAL NOTE

### 47 **Positive assessment of drugs: from November and December of 2022 and January of 2023**

*Yuste-Gutiérrez A. M., Villabona-Rivas I., Aparicio-Hernández R. M., García-Luque A.*

**SUMMARY:** Review of the drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from November 2022 to January of 2023 considered of interest to the healthcare professional. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

**KEYWORDS:** Cipaglucoosidasa alfa (*Pombility*<sup>®</sup>); Deucravacitinib (*Sotyktu*<sup>®</sup>); Etranacogén dezaparvovec (*Hemgenix*<sup>®</sup>); SARS-COV-2 (strain B.1.351) Spike protein (*Vidprevlyn beta*<sup>®</sup>); Tremelimumab (*Imjudo*<sup>®</sup>); Tremelimumab (*Tremelimumab Astra Zeneca*<sup>®</sup>).

### 50 **Bibliographic reviews. Joint Medical Directorate (JECOSAN)**

*Cique-Moya A.*

## REPORT

### 52 **Update in management of intracranial hypertension after traumatic brain injury**

*Val-Jordán E., Fuentes-Esteban D., Casado-Pellejero J., Nebra-Puertas A.*

**SUMMARY:** Trauma brain injury is a heterogeneous and dynamic entity characterized, whatever its etiology, by a decrease in cerebral perfusion the first hours after the impact. Brain injury due to hypoxia can occur after trauma, so monitoring brain hypoxia, metabolic dysfunction, intracranial hypertension and seizure activity must be detected early to prevent brain sequelae. Neuromonitoring will detect those anomalies that could compromise the adequate oxygen supply and substrates of cerebral metabolism. Despite cerebral oximetry monitoring has increased in recent years, it is unfortunately very limited in our country. Neuromonitoring is often based on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure that are insufficient to measure cerebral oxygenation. The objective of this review is to integrate the pathophysiology of trauma brain injury with the different neuromonitoring techniques to provide an updated and more individualized management that improves the prognosis of neurocritical patients.

**KEYWORDS:** Intracranial hypertension, Brain injury, Neuromonitoring, Hematoma.

## IMAGE CHALLENGE

### 61 **Painful hairy lesion in the sacrococcygeal region**

*Sáez-García MA., Ferrara-Coppola C., Baena-Romero V., Scavarda-Lamberti A., Ortega-Núñez MA.*

**SUMMARY:** Painful hairy lesions in the sacrococcygeal region are a frequent reason for consultation in daily clinical practice. The pain they produce in patients who suffer from it and their evolution to the chronic phase, as well as the recurrences that result from them, make surgery the treatment of choice. We present the case of a 23-year-old patient with pain in the upper area of the intergluteal region who was treated surgically, and we show the pathological findings (gross and microscopic) observed.

**KEYWORDS:** Sacrococcygeal region, pain, inflammation.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

# La psicología militar en las operaciones psicológicas: ética y deontología

Robles-Sánchez J. I.<sup>1</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 6-10, ISSN: 1887-8571*

*Si tu oponente tiene un temperamento colérico, intenta irritarle. Si es arrogante, trata de fomentar su egoísmo. Si las tropas enemigas se hallan bien preparadas tras una reorganización, intenta desordenarlas. Si están unidas, siembra la disensión entre sus filas. (Sun Tzu. El Arte de la Guerra).*

Comencemos analizando el contenido del título con una aproximación conceptual. Ética, etimológicamente, deriva del griego *ēthikós* (ἠθικός), que significa modo de ser, hábito o carácter. Según el *Diccionario de la Lengua de la Real Academia de España*, la ética es un conjunto de normas morales que rigen la conducta de la persona en cualquier ámbito de la vida. La ética también es conocida como «filosofía moral» y busca distinguir lo que es bueno de lo que es malo, formulando las razones que justifiquen esa dicotomía. Se considera una ciencia normativa, es decir, que busca identificar los principios del bien y del mal, independientemente de posicionamientos ideológicos, sean religiosos, sociales, culturales o políticos. Sin embargo, por cuestiones prácticas y adaptativas a las situaciones socioculturales y sociopolíticas concretas, en muchas ocasiones coyunturales, se abordan los problemas desde una perspectiva descriptiva y bajo este posicionamiento, las costumbres y los estándares de una cultura determinada, en un momento histórico concreto, son los que sirven para establecer lo que es correcto y lo que es incorrecto dentro de esa cultura. Esta adscripción teórica se conoce como relativismo ético y sostiene que la toma de decisiones y los juicios de valor sobre cuestiones morales o éticas se juzgan como correctas o incorrectas, de acuerdo con un marco determinado, étnico, religioso, cultural, lingüístico o político, y como tal representa una perspectiva ideológica específica. Adoptar esa posición, cada vez más frecuente, es admitir que no hay una moral universal superior y las normas de comportamiento deben ajustarse a una cultura singular, bajo un conjunto de circunstancias sociopolíticas concretas. Para Emmanuel Kant, el arquitecto de la «ética de principios», también conocida como deontología, el imperativo categórico que supone la filosofía moral contrasta directamente con los ideales de esta otra teoría de la ética, denominada el utilitarismo. Éste se fija directamente en las consecuencias de las acciones mientras considera los pros y los contras de seguir los pasos apropiados. La premisa básica del utilitarismo es que los esfuerzos que se realicen deben proporcionar el máximo beneficio para la mayoría de las personas, lo que podría estar en concordancia con la sentencia de Napoleón Bonaparte, atribuida a Nicolás Maquiavelo: «El fin justifica los medios».

Kant, en su obra de 1785, *Fundamentación para una metafísica de las costumbres*, identifica el imperativo categórico social, que es, en esencia, el deber de no mentir, y postula que este imperativo es un contrato moralmente vinculante basado en un razonamiento compartido que se aplica a todas las personas en todo momento, señalando que aquellos que engañan con frecuencia pierden credibilidad. Si se hace la necesaria ponderación entre las ganancias que se pueden lograr a través del engaño y los problemas de credibilidad a largo plazo, ¿merece la pena la mentira continuada?

La deontología, según el citado *Diccionario de la RAE*, es la parte de la ética que trata de los deberes, especialmente de aquellos que rigen una actividad profesional; en otras palabras, la deontología sería el conjunto de deberes relacionados con el ejercicio de una determinada profesión. Aplicada al ámbito militar, es el conjunto de principios y reglas éticas que regulan y guían la actividad de los hombres y las mujeres de las Fuerzas Armadas. Sus apoyos son los fundamentos morales que proceden de la historia, la cultura y las tradiciones. Los valores de las Fuerzas Armadas españolas son el reflejo de los de la sociedad española de la que dimanan, consagrados en la Constitución y que vienen resumidos en el artículo primero del Real Decreto 96/2009, de 6 de febrero, por el que se aprueban las Reales Ordenanzas para las Fuerzas Armadas, que dice: «Las Reales Ordenanzas para las Fuerzas Armadas, que constituyen el código de conducta de los militares, definen los principios éticos y las reglas de comportamiento de acuerdo con la Constitución y el resto del ordenamiento jurídico. Deben servir de guía a todos los militares para fomentar y exigir el exacto cumplimiento del deber, inspirado en el amor a España, y en el honor, disciplina y valor».

Es indudable que vestir de uniforme implica una gran responsabilidad personal. Las personas uniformadas tienen una doble responsabilidad, hacia la institución a la que sirven y también con el público en general. Las obligaciones fundamentales del personal uniformado son la defensa de la ley, el respeto a los derechos humanos y dar ejemplo al resto de la sociedad, puesto que son fácilmente identificables. Eso sí, sin olvidar que la ética militar es una parte de la ética profesional que incluye principios y conclusiones sobre ese fenómeno social y humano que es la guerra, en la que el comportamiento tiene unos límites que vienen referidos en el artículo 6.º de la Ley Orgánica 9/2011, de 27 de julio, de derechos y deberes de los miembros de las Fuerzas Armadas, en el que se establece que:

Si las órdenes entrañan la ejecución de actos constitutivos de delito, en particular contra la Constitución y contra las perso-

<sup>1</sup> Teniente coronel psicólogo (retirado). Director ejecutivo de la *Revista de Sanidad Militar*.

nas y bienes protegidos en caso de conflicto armado, el militar no estará obligado a obedecerlas y deberá comunicarlo al mando superior inmediato de quien dio la orden por el conducto más rápido y eficaz. En todo caso asumirá la grave responsabilidad de su acción u omisión.

Del *Código Deontológico de la Psicología* podemos rescatar cuatro artículos que hacen alusión más o menos directa al tema objeto del editorial. Estos artículos son:

**Artículo 6.º** La profesión de psicólogo/a se rige por principios comunes a toda deontología profesional: respeto a la persona, protección de los derechos humanos, sentido de responsabilidad, honestidad, sinceridad para con los clientes, prudencia en la aplicación de instrumentos y técnicas, competencia profesional, solidez de la fundamentación objetiva y científica de sus intervenciones profesionales.

**Artículo 7.º** El/la psicólogo/a no realizará por sí mismo, ni contribuirá a prácticas que atenten a la libertad e integridad física y psíquica de las personas. La intervención directa o la cooperación en la tortura y malos tratos, además de delito, constituye la más grave violación de la ética profesional de los/las psicólogos/as. Estos no participarán en ningún modo, tampoco como investigadores, como asesores o como encubridores, en la práctica de la tortura, ni en otros procedimientos crueles, inhumanos o degradantes cualesquiera que sean las personas víctimas de los mismos, las acusaciones, delitos, sospechas de que sean objeto, o las informaciones que se quiera obtener de ellas, y la situación de conflicto armado, guerra civil, revolución, terrorismo o cualquier otra, por la que pretendan justificarse tales procedimientos.

**Artículo 8.º** Todo/a psicólogo/a deber informar, al menos a los organismos colegiales, acerca de violaciones de los derechos humanos, malos tratos o condiciones de reclusión crueles, inhumanas o degradantes de que sea víctima cualquier persona y de los que tuviere conocimiento en el ejercicio de su profesión.

**Artículo 24.º** El/la psicólogo/a debe rechazar llevar a cabo la prestación de sus servicios cuando haya certeza de que puedan ser mal utilizados o utilizados en contra de los legítimos intereses de las personas, los grupos, las instituciones y las comunidades.

Si ahora fijamos nuestra atención en la otra parte del título, Williams *et al.*<sup>(1)</sup> definen la psicología operativa como:

Las acciones de los psicólogos militares que apoyan el empleo y/o el sostenimiento de las fuerzas militares (en particular de los comandantes militares), para alcanzar objetivos estratégicos en un teatro de guerra o teatro de operaciones, aprovechando y aplicando su experiencia psicológica en ayudar a identificar las capacidades, personalidades e intenciones del enemigo facilitando y apoyando las operaciones de inteligencia, con el diseño e implementación de programas de evaluación y de se-

lección en apoyo de grupos especiales y de misiones de alto riesgo y proporcionando un nivel específico de funcionamiento en apoyo a la salud mental en operaciones.

Para Staal y Stephenson<sup>(2)</sup>, la psicología operativa es una «especialidad dentro del campo de la psicología que aplica los principios de las ciencias del comportamiento para permitir que aquellos que tienen que tomar de decisiones clave comprendan, desarrollen, apunten y/o influyan de manera más efectiva en un individuo, grupo u organización para lograr objetivos tácticos, operativos o estratégicos dentro del dominio de la seguridad nacional o de la defensa nacional». El Departamento de Defensa Norteamericano (DoD) define oficialmente en la doctrina las Operaciones Psicológicas (PSYOPS) como una acción «política, económica, militar e ideológica planificada. Son un conjunto de actividades dirigidas hacia países, organizaciones e individuos extranjeros con el fin de crear emociones, actitudes, comprensión, creencias y comportamiento favorables al logro de los objetivos políticos y militares de los Estados Unidos». Para la OTAN, las PSYOPS son «actividades planificadas que utilizan métodos de comunicación y otros medios dirigidos a una audiencia aprobada con el fin de influir en las percepciones, actitudes y comportamientos, incidiendo así en la consecución de objetivos políticos y militares». Las PSYOPS<sup>(3)</sup> incluyen la guerra psicológica y, además, comprenden aquellas acciones políticas, militares, económicas e ideológicas planificadas y realizadas para crear en grupos extranjeros neutrales o amistosos las emociones, actitudes o comportamientos que apoyen el logro de los objetivos marcados. Resumiendo, las PSYOPS son una herramienta que tienen las Fuerzas Armadas dedicada a cambiar las actitudes y los comportamientos de grupos contrarios específicos o desafectos. Fuera del ámbito militar son calificadas frecuentemente como propaganda, pero sus objetivos van más allá. A esta concepción de propaganda se puede adherir ese eslabón tan impopular, pero tan actual, conocido como *fake news*. De hecho, en el siglo IV a. C., el general chino, Sun Tzu, proponía en su *Arte de la Guerra*, la aplicación de la guerra psicológica con estas palabras: «Por esto, los que ganan todas las batallas no son realmente profesionales; los que consiguen que se rindan impotentes los ejércitos ajenos sin luchar son los mejores maestros del Arte de la Guerra, para ello el arte de la guerra se basa en el engaño».

La guerra psicológica (PSYWAR) es el uso planificado de propaganda y otras acciones psicológicas para influir en las opiniones, emociones, actitudes y conductas de personas hostiles, grupos extranjeros de tal manera que apoyen el logro de los objetivos nacionales, siendo la propaganda: [...] cualquier forma de comunicación en apoyo de los objetivos nacionales diseñada para influir en la opiniones, emociones, actitudes o comportamiento de cualquier grupo con el fin de beneficiar al patrocinador, ya sea directa o indirectamente.

Lo que es evidente en las definiciones anteriores es que las PSYOPS son una herramienta que, normalmente, se entiende

<sup>(1)</sup> Williams, T. J., Picano, J. J., Roland, R. R. & Banks, L. M. (2006). Introduction to Operational Psychology. In C. H. Kennedy & E. A. Zillmer (eds.). *Military psychology: Clinical and operational applications*, pp. 193-214. Guilford.

<sup>(2)</sup> Staal M. A. y Stephenson J. A. (2006). Operational psychology: An emerging subdiscipline. *Military Psychology*, 18 (4), pp. 269-282. Disponible en: [https://doi.org/10.1207/s15327876mp1804\\_2](https://doi.org/10.1207/s15327876mp1804_2)

<sup>(3)</sup> FM 33-1: Psychological Operations. Washington, D.C. Department of the Army, 31 August 1979.



que su utilización militar viene justificada por la misión y que, además, su potencial aplicación incluye la falsedad.

Las PSYOPS en las Fuerzas Armadas Españolas están comprometidas con un programa de verdad y de colaboración CIMIC, puesto que la distorsión de los hechos y la falsedad, aunque a veces conceden ventaja a corto plazo, finalmente dañan el éxito de la campaña y, como ya advertía Kant, terminan destruyendo la credibilidad y la confianza.

Por otra parte, el Real Decreto 207/2003, de 21 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de Cuerpos, Escalas y Especialidades de las Fuerzas Armadas, en su artículo 67 sobre la Escala Superior de Oficiales expone que «Los miembros de la Escala Superior de Oficiales del Cuerpo Militar de Sanidad estarán facultados para desarrollar las acciones directiva y ejecutiva propias de su titulación que requiera el cumplimiento de sus cometidos, correspondientes al apoyo sanitario y psicológico, encaminadas a la preservación y mantenimiento de la salud, mediante la investigación y aplicación de las técnicas sanitarias y psicológicas». Entre los campos de actividad que se asignan a la Especialidad Fundamental de Psicología, enumera: asesoramiento y apoyo al mando, en los campos sanitarios del trabajo y de la organización, de la enseñanza y de las operaciones militares y aplicación de la psicología a las distintas áreas de la actividad militar.

Si el objetivo de las PSYOPS es influir en el comportamiento, el cambio conductual está en la raíz de su misión. Aunque su diana son los procesos mentales, lo que determina el éxito de la misión es la modificación observable del comportamiento. Por lo tanto, esta influencia en los cambios conductuales debe tener metas y objetivos claramente definidos y mensurables<sup>(4)</sup>.

Tradicionalmente, los métodos efectivos de las PSYOPS se emplearon en las ciencias políticas, la antropología, la sociología y la psicología social para el análisis de la audiencia objetivo, el desarrollo de productos y para la evaluación operativa. La neurociencia y la tecnología pueden contribuir aún más a las PSYOPS al proporcionar una mayor comprensión de la capacidad para habilitar el acceso, la evaluación y el compromiso con el público diana. Las PSYOPS han integrado históricamente los métodos de recopilación y de análisis empleados en las ciencias sociales y ciencias del comportamiento para cambiar la mentalidad de los demás. Dados los avances en tecnología cibernética y la amenaza cada vez más prominente de grupos pequeños y de individuos con gran preparación, el medio lógico a través del cual ejercer influencia es el ciberespacio, y va a requerir una extensa comprensión contextual de las condiciones específicas de cada entorno operativo<sup>(5)</sup>.

La ciberpsicología operativa es un campo que respalda las misiones destinadas a proyectar poder en y a través del ciberespacio, aprovechando y aplicando la experiencia en los procesos mentales y en los comportamientos en el contexto de la interacción entre humanos y máquinas<sup>5</sup>. Los psicólogos operativos pueden mejorar la eficacia de las operaciones cibernéticas contribuyendo a apoyar las PSYOPS en línea, a facilitar y apoyar las operaciones de inteligencia en línea, a evaluar y seleccionar

personal, al apoyo de la salud mental centrado en las operaciones y a la negociación de rehenes<sup>5</sup>.

Rafael José de Espona<sup>(6)</sup>, en un excelente artículo en el que analiza los aspectos jurídicos de las operaciones militares en el ámbito cognitivo refiere que:

La acotación doctrinal concreta del ámbito cognitivo describe que «es un ámbito intangible inherente al ser humano, considerado de forma individual, socializada u organizada, y es consustancial a su capacidad de juicio y de toma de decisiones», el cual alcanza a las voluntades de todas las personas afectadas por el conflicto y a los sistemas de inteligencia artificial, por lo que impregna al resto de ámbitos. Su principal limitación es que, para operar en él, se manejan aspectos intangibles y de difícil evaluación, como los valores, las percepciones, la conciencia, las actitudes y los prejuicios. [...] Este ámbito permite a las FAS alcanzar objetivos que quedan fuera del alcance de otros, mediante el empleo de técnicas de comunicación, la ciencia psicológica y otras ciencias sociales». La guerra de información es un concepto que va desde el uso del ciberespacio para atacar nodos e infraestructuras de comunicación hasta el uso de medios de información al servicio de técnicas de influencia psicológica. La acción militar cognitiva no necesariamente ha de ser invasiva ni lesiva desde la perspectiva de una agresividad manifiesta, sino que será incluso más efectiva si genera intoxicación informativa, desestabilización o influencia negativa del adversario, de ahí su carácter insidioso.

Este ámbito de empleo de las PSYOPS plantea problemas éticos específicos al pisar un terreno potencialmente muy resbaladizo, puesto que si se puede influir en los demás, en sus pensamientos y emociones y, por tanto, modificar sus comportamientos, se puede destruir la verdad, «su verdad». Se puede destruir la confianza y, si se puede destruir la confianza, se pueden destruir las instituciones. La erradicación de la identidad y del patrimonio cultural de un pueblo deja a las personas sin relevancia histórica, lo que a su vez afecta sus reglas y tradiciones, que alguna vez fueron parte integral de su historia cultural. Si la gente vincula una narrativa histórica a su comprensión cultural, estas historias de identidad nacional, la lucha, el sufrimiento y la resiliencia se convierten en los medios para construir una determinada identidad social<sup>(7)</sup>. Por eso los expertos en ingeniería social tratan de modificar la identidad cultural de una población diana estableciendo lenta y pacientemente nuevas narrativas. La repetición aumenta la creencia, tanto en la desinformación como en los hechos y la verdad ilusoria puede persistir meses después de la primera exposición, independientemente de la capacidad cognitiva y a pesar de los consejos contradictorios de una fuente precisa o del conocimiento previo preciso<sup>(8)</sup>.

<sup>(6)</sup> Espona, R. J. de. (2019). Las operaciones militares en el ámbito cognitivo: aspectos jurídicos. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7230259>

<sup>(7)</sup> White-Paper\_What-Do-Others-Think\_March2018\_FINAL.pdf (nsiteam.com)

<sup>(8)</sup> Ecker, U. K. H., Lewandowsky, S., Cook, J. *et al.* The psychological drivers of misinformation belief and its resistance to correction. *Nat Rev Psychol* 1, pp. 13-29 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s44159-021-00006-y>

<sup>(4)</sup> [https://nsiteam.com/social/wp-content/uploads/2018/03/White-Paper\\_What-Do-Others-Think\\_March2018\\_FINAL.pdf](https://nsiteam.com/social/wp-content/uploads/2018/03/White-Paper_What-Do-Others-Think_March2018_FINAL.pdf)

<sup>(5)</sup> <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD1142095.pdf>

La comunicación y la propaganda modernas se basan en la repetición de imágenes para que el espectador rememore el recuerdo y no el acontecimiento. Con el tiempo, tanto individual como grupalmente, se pierde la memoria histórica mientras se recrean otras memorias que se han añadido. Esto puede llevar a recordar eventos que en realidad no sucedieron o, al menos, no sucedieron como se recuerdan, pero la introducción de la memoria visual que recrea eventos, particularmente eventos geoespaciales, puede recrear y reforzar la memoria y la cultura del grupo. La imagen se convierte en la palanca tanto para la comprensión como para la influencia social, generando emociones. La imagen visual desencadena esta emoción. Los medios visuales pueden usarse como un arma contra la verdad y, como tal, es importante entender su funcionamiento.

En esta situación, el Departamento de Defensa (DoD) de los EE. UU., aun siendo consciente de que las PSYOPS son vitales para el éxito de sus ejércitos, en tiempos de paz y en tiempos de guerra, en 2010, consideró que el término *operaciones psicológicas* era demasiado «amenazante» y ordenó al Ejército reemplazarlo con un nuevo término, *Operaciones de Apoyo a la Información Militar* (MISO). Sin embargo, a pesar de este cambio, se volvió a retomar por las unidades el término PSYOP de conformidad con la orientación del 27 de octubre de 2017, emitida por el Comando de Operaciones Especiales<sup>(9)</sup>.

Estos dilemas éticos en la aplicación de los conocimientos que proporciona la psicología a las PSYOPS por psicólogos profesionales han llevado a formarse una serie de grupos de trabajo sobre la ética aplicada a los ambientes operativos. Uno de ellos, *The Brookline Principles on the Ethical Practice of Operational Psychology* (2015)<sup>(10)</sup>, concluye que:

La especialidad emergente de la psicología operativa, el uso por parte de los psicólogos de habilidades y principios psicológicos para apoyar las operaciones militares y de inteligencia, tiene el potencial de mejorar la seguridad nacional y el bienestar general. Esta especialidad comprende actualmente la selección de personal; entrenamiento en resiliencia de soldados; entrenamiento de supervivencia, evasión, resistencia y escape (SERE); consulta conductual; resultados de la valoración; negociación de rehenes; apoyo a los interrogatorios y perfiles de personalidad para misiones de alto riesgo. Es ampliamente aceptado que algunas de estas aplicaciones constituyen una práctica ética mientras que la ética de otras es ampliamente discutida.

Las apasionadas controversias indican que este campo de práctica está plagado de exigencias que desafían y potencialmente violan los principios éticos de los psicólogos profesionales. Argumenta este grupo de trabajo que la participación de psicólogos en operaciones de interrogatorio abusivas durante conflictos recientes demuestra la necesidad de un examen cuidadoso de los fundamentos éticos de la práctica de la psicología operativa. Independientemente de la cuestión de la ética profesio-

sional son cuestiones relativas a las limitaciones que una sociedad democrática debe colocar sobre el uso del conocimiento psicológico con fines de manipulación. Esto condujo a Stephen Soldz<sup>(11)</sup> a plantearse lo siguiente: dada esta historia problemática, ya que la amplia gama de actividades que se llevan a cabo actualmente por los practicantes de la especialidad, la psicología operativa tiene una gran necesidad de un análisis ético independiente, estableciendo un conjunto de preguntas sobre cuáles de estas actividades son éticamente apropiadas para los psicólogos profesionales, y cuáles no lo son.

Para solucionar este dilema ético, se propuso que los psicólogos operativos que, sin embargo, opten por participar en actividades que violan la ética psicológica, en cumplimiento de sus obligaciones militares, de inteligencia u otros compromisos, primero se les debe exigir que entreguen sus licencias profesionales y cesen en las organizaciones psicológicas profesionales y no deben presentarse, o ser representados por otros, como psicólogos profesionales. Los que hacen esta elección entonces están sirviendo no como psicólogos sino como militares o expertos en inteligencia con las correspondientes normas éticas de esas profesiones.

La Asociación Estadounidense de Psicología (APA, por sus siglas en inglés), del 24 de enero hasta el 15 de febrero de 2022, solicitó comentarios en línea de psicólogos, del público y de las organizaciones interesadas en dar respuesta a una nueva propuesta preliminar de *Directrices de práctica profesional para la Psicología Operativa*.

Los redactores de las Directrices definen la psicología operativa como la «aplicación de la ciencia psicológica a las actividades operativas realizadas en apoyo de la seguridad nacional, la defensa nacional y de la seguridad pública»<sup>(12)</sup>.

Los detractores sugerían que el contexto de las nuevas Directrices era crucial, porque durante años hubo evidencias incontrovertibles que vinculaban a los psicólogos que trabajan para las agencias militares y de inteligencia de los EE. UU. con los abusos de la «guerra contra el terrorismo». Se quejaban de que, trágicamente, los psicólogos estuvieron directamente involucrados en el diseño e implementación de prácticas de detención e interrogatorio crueles, inhumanas, degradantes y tortuosas, que esos psicólogos que jugaron un papel clave en este régimen de maltrato desmesurado de otros seres humanos obviamente no estaban trabajando como profesionales de la salud, si no que más bien, estaban involucrados en un ámbito de la psicología operativa que describían como antagónicos y poco éticos: «actividades donde la intención es causar daño, donde el consentimiento informado estaba ausente y donde la supervisión ética profesional a menudo se veía obstruida por la naturaleza clasificada del trabajo». Se quejaban de que las Directrices propuestas no mencionan esta fea mancha en la profesión de la psicología, porque, según todas las apariencias, los redactores no tenían nin-

<sup>(11)</sup> Disponible en: <https://doi.org/10.7146/torture.v32i1-2.131536>

<sup>(12)</sup> Operational Psychology Practice Guidelines Task Force (OPPG TF). (2022). *Site85\_Proposed Guidelines for Operational Psychology (Draft-Lined) (1).pdf*. American Psychological Association. Disponible en: [https://apps.apa.org/CommentCentral2/attachments/Site85\\_Proposed%20Guidelines%20for%20Operational%20Psychology%20\(DraftLined\)%20\(1\).pdf](https://apps.apa.org/CommentCentral2/attachments/Site85_Proposed%20Guidelines%20for%20Operational%20Psychology%20(DraftLined)%20(1).pdf) [https://apps.apa.org/CommentCentral2/attachments/Site85\\_Proposed Guidelines for Operational Psychology \(DraftLined\) \(1\).pdf](https://apps.apa.org/CommentCentral2/attachments/Site85_Proposed%20Guidelines%20for%20Operational%20Psychology%20(DraftLined)%20(1).pdf)

<sup>(9)</sup> <https://www.armyupress.army.mil/Portals/7/Army-Press-Online-Journal/documents/Cook-Cowan-PSYOP.pdf>

<sup>(10)</sup> [Brookline-Principles-Ethical-Practice-of-Operational-Psychology.pdf](https://www.brooklinepsychology.org/ethical-practice-of-operational-psychology.pdf) (ethicalpsychology.org)

gún interés en reconocer o llamar la atención sobre esta inquietante historia y de que tampoco brindan una guía clara sobre la necesidad de que los psicólogos eviten involucrarse en actividades caracterizadas por el engaño, la manipulación, la coerción y el asalto. De hecho, de las ocho directrices, la primera y la tercera dictaminan:

Directriz 1. Los psicólogos operativos se esfuerzan por anticipar los impactos directos e indirectos de sus servicios en la seguridad nacional, la defensa nacional, la seguridad pública y las partes con las que trabajan.

Directriz 3. Los psicólogos operativos hacen esfuerzos razonables para considerar las bases legales, regulatorias y científicas de su trabajo mientras se preocupan por respetar los derechos de todas las partes.

Sin embargo, resaltaban el paso que dio la APA en 2015 para prohibir una forma significativa de psicología operativa. Por voto casi unánime, el órgano de gobierno de la asociación adoptó una resolución que prohíbe específicamente que los psicólogos participen en los interrogatorios de seguridad nacional.

En España se podría concluir que las actividades vetadas ética y deontológicamente para los profesionales de la psicología vienen determinadas en el artículo 7 del Código Deontológico:

**Artículo 7.º** El/la psicólogo/a no realizará por sí mismo, ni contribuirá a prácticas que atenten a la libertad e integridad física y psíquica de las personas. La intervención directa o la cooperación en la tortura y malos tratos, además de delito, cons-

tituye la más grave violación de la ética profesional de los/las psicólogos/as. Estos no participarán en ningún modo, tampoco como investigadores, como asesores o como encubridores, en la práctica de la tortura, ni en otros procedimientos crueles, inhumanos o degradantes cualesquiera que sean las personas víctimas de los mismos, las acusaciones, delitos, sospechas de que sean objeto, o las informaciones que se quiera obtener de ellas, y la situación de conflicto armado, guerra civil, revolución, terrorismo o cualquier otra, por la que pretendan justificarse tales procedimientos.

Las actividades de influencia sobre las personas para modificar sus percepciones, emociones y comportamientos que vayan contra el consentimiento informado, que vulneren de algún modo los derechos humanos, aunque sea de modo insidioso, representan un auténtico escollo ético que habría que plantearse, incluso si tuvieran una justificación formal al servicio de la defensa y de la seguridad nacional. Los componentes del Cuerpo Militar Sanidad, Especialidad Fundamental Psicología, por adscripción son sanitarios, por lo tanto su código de conducta debe atenerse a estas exigencias éticas.

Me gustaría finalizar con esta reflexión<sup>(13)</sup>: La mayoría de los estudios son «defensivos... destinados a conservar la vida... a hacer que la guerra convencional sea más segura». «Los usos más defensivos de la psicología militar [...] desempeñan un papel crucial para ayudar a asegurar que los efectos del conflicto no sean peores de lo que tienen que ser» [...] «En la guerra, lo que gana es lo que importa; lo que es prueba es lo que gana. La psicología ayuda a ganar, así que llegó para quedarse».

<sup>(13)</sup> Watson, P. (1978). *War On The Mind: The Military Uses and Abuses of Psychology*. New York: Basic Books.

## A propósito de los trabajos de la Dra. García Silgo sobre la simulación de enfermedad en general y particularmente en los ejércitos

Esteban-Hernández A.<sup>1</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 11-12, ISSN: 1887-8571

Sr. Director:

Empezaré por expresar mi sorpresa, grata, que incluye la felicitación al leer los trabajos<sup>1-3</sup> de la doctora en Psicología Dña. Mónica García Silgo, donde rara vez en la *Revista Sanidad Militar* se ha tratado un tema que, con mayor o menor relieve siempre ha estado presente en la opinión, incluso pública, por motivos diversos. Y si digo rara vez, que la autora me corrija si no estoy en lo cierto, lo hago basándome en mi fidelidad como lector asiduo y no raro colaborador durante mis largos años de servicio activo y retiro, ya que nunca he visto nada sobre el tema que ahora nos ocupa. Y que viene de lejos en la historia, no solo profana sino sagrada –como bien señala la autora– al recordar, sin nombrarlo, al rey David, antes de ser ungido como tal por quien podía hacerlo y que en una fase de sus disensiones con su antecesor y suegro, Saúl, se fingió loco (Samuel I, 21,14).

Como en mi caso, los médicos habíamos llegado a la Academia de Sanidad Militar en el año 1955 con la carrera recién terminada y sin apenas estrenarnos en la práctica, o con algún trabajo ocasional en otros casos, pero con el espíritu hipócrita de enfrentarnos a la enfermedad, diagnosticarla y curar al paciente, o cuando esto no fuera posible, consolarle y aliviarle. Y allí, junto a otras materias propias de la medicina militar, aparecía una figura para nosotros inédita, *la enfermedad simulada*; es decir, el enfermo comediante o fingido con el propósito de obtener un beneficio de su estratagema. El libro de cabecera para iniciarse en la nueva disciplina era el titulado con ese nombre: *La enfermedad simulada*<sup>4</sup> del Prof. Juan Antonio Vallejo Nágera, basado en la experiencia adquirida en las campañas de Marruecos y, ulteriormente, en la inspección de campos de prisioneros en Alemania durante la primera guerra mundial y cuyo subtítulo rezaba: «Una excelente guía para el médico, el maestro, el sociólogo, el industrial, el artesano, el sacerdote, el militar, el asegurador y el juez». En su libro el autor habla de «los artificios de que se vale la malicia humana para imitar la enfermedad» y de «nuestro modesto propósito se cumple con levantar el velo que encubre ciertas pantomimas concupiscentes». Leyendo estos términos de «malicia humana» y de «pantomimas concupiscentes», uno tendería a pensar que la simulación de la enfermedad es algo terriblemente dañino y perturbador del orden social, y que el simulador es un delincuente. La nueva disciplina académica, por lo pronto, introduce en la conciencia del médico la duda de si lo

que el paciente refiere es verdad, o un embeleco, y que resolverá fácilmente si no se deja influir por el fantasma de la simulación y si examina correctamente al presunto enfermo, admitiendo que no es sencillo inventar una enfermedad y sí exagerar pequeñas molestias, dando por hecho que el único que puede fingir un padecimiento es el médico que conoce los síntomas.

Antes de pasar adelante en nuestra reflexión, señalaré que si bien aquí nos referimos a los ejércitos, excluyendo al personal militar profesional en el que es casi inconcebible que se dé la simulación, pues al elegir la profesión el militar acepta cualquier riesgo relacionado con ella. E igualmente, el estado de guerra, del que disponemos de algunas referencias de la Guerra Civil española<sup>4</sup>, y donde el simulador obedecería a un instinto primario que es salvar la propia vida, y donde habría que valorar la justicia o no del conflicto bélico y de la autoridad que lo promueve.

Por tanto, nos referimos aquí a lo que conocemos como nuestros reclutas y soldados y al periodo de tiempo que va de nuestro ingreso en Sanidad Militar, en 1955, hasta el día de hoy. Por aquellas calendas el servicio militar era obligatorio y de todos es conocido que concitaba el rechazo de la inmensa mayoría, casi diríamos de la totalidad de los mozos.

No hay duda de que la conscripción y el reclutamiento introducían un hiato en el proyecto vital del joven en un momento en que terminaba estudios, buscaba empleo o se iniciaba en una profesión que podría ser determinante para el resto de su existencia. En esta coyuntura no es extraño que la primera reacción fuera la objeción que adoptaba toda clase de vías. Las familias recurrían a amistades, influencias y regalos creyendo que así podrían librar al niño de aquel incordio. Esto se apreciaba en algunas regiones donde eran más proclives a buscar y conseguir el éxito en sus designios. Luego, la objeción, se orientaba hacia la alegación ante los tribunales médicos y allí se aportaban todo tipo de secuelas, cicatrices, defectos o enfermedades, antes de recurrir a la insumisión exponiéndose deliberadamente a penas de prisión buscando la renta propagandística.

Así las cosas, no sería extraño que alguien buscara en la simulación un último intento de eludir el cumplimiento ya real y activo del servicio. Y esta solución, ¿era algo frecuente o más bien raro o incluso excepcional?

En algunos compañeros caló tan hondamente la doctrina de la pantomima, que salían de la Academia convertidos en verdaderos cruzados contra la simulación a la que veían por todas partes y así se fraguó, no sé cómo, el siguiente apotegma, desde luego apócrifo y extraño al profesorado, más bien fruto de la petulancia de los que creen que se las saben todas y que difundido por transmisión oral sentenciaba: «todo recluta o soldado que se apunta a reconocimiento es un simulador mientras no se

<sup>1</sup> Coronel médico (retirado).

**Dirección para correspondencia:** Agustín Esteban Hernández, email: agustinesteban.correo@gmail.com

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100002

## CARTA AL DIRECTOR

demuestre lo contrario». Y otro axioma, tan falso como el anterior: «los pies planos no existen» con lo que todo el que acuda al médico aquejando algo relacionado con este importante territorio anatómico deberá ser sin más desatendido. Junto con estos sofismas se recomendaban una serie de fórmulas o métodos para escarmentar a los simuladores recalcitrantes, que no me decido a describir por su rigor, y que comparadas con las bofetadas de Patton en Sicilia serían tortas y pan pintado.

Para ir resumiendo, ¿cuál es la experiencia de quien escribe estas líneas en el asunto que comentamos? Pues lamento defraudar a alguien, pero en toda mi vida de médico militar no me he topado con ningún simulador. No niego que otros compañeros piensen lo contrario y que, en mi caso, la explicación sea que mi actividad se ha desarrollado casi exclusivamente a la luz de la lámpara de un quirófano donde el camelo no tiene cabida y sólo la cruda verdad tiene su asiento. No obstante, mi primer destino voluntario, fue el Grupo de Regulares n.º 5 y allí, en Segangan, Zoco el Jemis en Beni-Bu-Ifrur (Melilla), ejercí la medicina cuartelera de botiquín durante meses asistiendo en mis ratos libres al hospital militar, el cual conocía de una estancia anterior como práctica final de la milicia universitaria y, no tardando, uno de los cirujanos me reclamó como ayudante de manos, y de allí al «Gómez Ulla».

En suma, ¿en tiempo de paz un recluta o soldado normal iba a inventarse una enfermedad?, cosa difícil si se simula un proceso orgánico o quizá más simple si se trata de procesos psicopatológicos, ¿solamente para eludir una guardia, un desfile o una marcha que, al fin, es una especie de excursión? Otra cosa sería, repetimos, si se tratase de librarse de una guerra donde todo soldado es un candidato a morir.

En El Aaiún, donde pasé más de dos años como jefe de un Equipo Quirúrgico Avanzado, era como estar en un gran cuartel donde gente civil, vestida de paisano, algo extraño que de vez en cuando uno se tropezaba por la calle mientras predominaban uniformes de colores varios, y el hospital civil, de simpática y exótica fisonomía donde actuábamos que, con la iglesia, eran lo único que se salvaba de la uniformidad.

El hospital, o si se quiere el Equipo Quirúrgico, era el tribunal supremo donde se debían aclarar todas las incógnitas diagnósticas o terapéuticas que se planteaban a los servicios médicos de las unidades. Y es lo que ocurrió con un caso que tengo registrado en mis cuadernos de notas de aquel tiempo, registro innecesario pues es imposible desterrarlo de mi memoria.

«Se escribe 12 de mayo de 1961. En un campamento de reclutas, durante los ejercicios de gimnasia los muchachos, a la carrera, debían dar una vuelta de campana apoyando la cabeza en el suelo y continuar marchando, uso que como diversión o juego es habitual en todos los adolescentes. Pues bien, entre aque-

llos reclutas había uno que era incapaz de dar la tal voltereta. El cabo lo separó del grupo y lo puso a contemplar la actuación de los compañeros. El muchacho estaba obsesionado con superar aquella prueba, lo intentó repetidas veces sin éxito hasta que un día, por fin, lo consiguió quedando tendido de espaldas al otro lado, pero quieto, alegando que no podía moverse. Todos los presentes interpretaron aquello como un truco o tongo, la típica simulación, hasta se habló de histeria y como no lograran que se moviese lo llevaron a la enfermería esperando que luego cambiase de parecer y recobrase la movilidad y la sensatez. Pasadas varias horas, el chico seguía sin moverse y decidieron llevarlo al hospital, eso sí, con la presunción diagnóstica de parálisis histérica. Ya en el hospital, nada más retirar la ropa que cubría el cuerpo del muchacho, nos sorprendió y dejó helados el enorme priapismo que presentaba y que era signo infalible de daño neurológico. La exploración confirmó la parálisis flácida de los miembros inferiores, mientras que los superiores conservaban algo de movilidad a nivel del hombro, anestesia hasta la parte superior del tórax, retención de orina y de heces. La radiografía reveló una fractura-luxación de la 5.ª vértebra cervical. El diagnóstico era pues, sección medular a nivel cervical. Solicitamos del Gobierno del territorio la evacuación urgente del lesionado, por vía aérea, al Servicio de Neurocirugía del Hospital Militar Central «Gómez Ulla» para ser tratado como parapléjico allí o en algún centro especializado. Eso era todo y lo único que podíamos hacer».

La frase *Alle Neurotiker sind Simulanten, sie simulieren, ohne es zu wissen, und das ist ihre Krankheit*<sup>5</sup> (todos los neuróticos son simuladores, simulan sin saberlo y esa es su enfermedad)<sup>5</sup> la pronunció Freud, en 1920, en el curso de una investigación parlamentaria contra Julius Wagner-Jauregg y otros cinco psiquiatras acusados de haber tratado durante la primera guerra mundial de forma inhumana a los llamados neuróticos de guerra. Freud dijo también que aquellos médicos, en vez de ayudar a sus pacientes, se habían comportado con ellos como ametralladoras en retaguardia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Silgo M. Retomando un clásico. *Sanid. mil.* 2019; 75(3):129-130.
2. García-Silgo M. ¿Es la simulación de trastorno mental en militares un diagnóstico estereotipado? *Sanid. mil.* 2019; 75(3):143-151.
3. García-Silgo M. Detección de simulación de trastorno mental mediante el MMPI-2-RF, el PAI y el SIMS: Estudio de análogos en una muestra militar. *Sanid. Mil.* 2019; 75(4):203-213.
4. Vallejo-Nágera JA. *La Simulación de Enfermedad*. Editorial Salvat. Barcelona: 1951.
5. Eissler KR. *Freud sur le front des névroses de guerre*, Presses Universitaires de France; 1992:49.

# Manejo de un brote de COVID-19 en un despliegue

Pérez-Heras I.<sup>1</sup>, de-Andrés-Palomo R.<sup>2</sup>*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 13-17, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** la pandemia por COVID-19 ha afectado a todos los ámbitos de la sociedad, las misiones internacionales no son una excepción. Con este trabajo pretendemos compartir nuestra experiencia con un brote de COVID-19 en zona de operaciones (ZO). **Material y métodos:** estudio observacional prospectivo del 23 de noviembre de 2021 al 22 de febrero de 2022. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, días desde la última dosis de vacuna, tipo de vacuna en primera y segunda dosis (Moderna, Pfizer o Astrazeneca), despliegue a zona de operaciones con una dosis o dos dosis, covid-19 previo a despliegue, covid-19 en despliegue, sintomatología (asintomático, anosmia, tos, fiebre, malestar general, cefalea, mucosidad) y voluntariedad para la vacunación en zona de operaciones. **Resultados:** un total de 188 (31,6% del contingente) resultaron positivos en el periodo estudiado, generando un total de 183 contactos estrechos. Del contingente, 23 (3,9%) fueron mujeres y 572 (96,1%) varones, con una media de edad de 32 años. El 64,4% fueron asintomáticos. Los síntomas presentados fueron: 10,9% anosmia, 35,9% tos, 9,4% mucosidad, 32,8% cefalea, 57,8% malestar general y 20,3% fiebre. Todos fueron casos leves. De los casos positivos, el 90% de los vacunados con una sola dosis fueron asintomáticos al diagnóstico versus un 64% de los vacunados con dos dosis ( $p = 0,01$ ). **Conclusiones:** la experiencia con un brote de COVID-19 en zona de operaciones refleja la importancia de tomar medidas de prevención y control para el correcto desarrollo de la misión. Es fundamental el uso de mascarillas, así como intentar respetar la distancia social en las bases. El uso de test rápido de detección de antígeno como diagnóstico y cribado es una medida útil y asequible. Protocolos de cuarentena laxos permiten continuar con las operaciones sin aumentar en exceso el riesgo de infección.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19, Medicina militar, Brotes infecciosos, Vacunas COVID-19.

## Covid-19 outbreak management in a deployed setting

### SUMMARY

**Background and objectives:** The COVID-19 pandemic has affected all areas of our society, and international missions are not an exception. With this study we intended to share our experience with an outbreak of COVID-19 in an area of operations. **Material and methods:** A prospective observational study was performed from 11/23/2021 - 02/22/2022. The variables studied were: sex, age, days since the last vaccine dose, type of vaccine in the first and second doses (Moderna, Pfizer or Astrazeneca), in-theatre deployment with one or two doses, covid-19 prior to deployment, covid-19 during deployment, symptomatology (asymptomatic, anosmia, cough, fever, malaise, headache, runny nose) and volunteering for vaccination in area of operations. **Results:** A total of 188 (32.1% of the contingent) were positive during the period studied, with 183 close contacts. Of the contingent, 23 (3.9%) were women and 572 (96.1%) men, with a mean age of 32 years. 64.4% were asymptomatic. The symptoms presented were: 10.9% anosmia, 35.9% cough, 9.4% runny nose, 32.8% headache, 57.8% malaise and 20.3% fever. They were all mild cases. Of the positive cases, 90% of those who were vaccinated with a single dose were asymptomatic at diagnosis versus 64% of those vaccinated with two doses ( $p = 0.01$ ). **Conclusions:** Our experience with a COVID-19 outbreak during a mission reflects the importance of prevention and control measures for the correct development of the mission. Use of masks is essential, as well as trying to maintain social distancing in the bases. The use of rapid antigen test for diagnosis and screening is a useful and affordable tool. Lax quarantine protocols allow the correct development of the operations without an increase in the risk of infection.

**KEYWORDS:** COVID-19, Military medicine, Disease Outbreaks, COVID-19 Vaccines.

## INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), (covid-

19), en el mundo se ha producido un cambio en los paradigmas de la sociedad. Este cambio ha afectado también al ámbito de las Fuerzas Armadas. El efecto ha sido especialmente notorio en las operaciones internacionales, donde el correcto desempeño de la misión se ha visto comprometido en numerosas ocasiones.

En la misión EUTM MALI (European Training Mission) hay desplegados 595 soldados españoles, repartidos en distintas localizaciones. La mayoría se encuentran en el Koulikoro Trainig Camp (KTC), junto con un número variable de holandeses, finlandeses, alemanes, lituanos, húngaros, austriacos, suecos y checos. Esta situación añade complejidad a la tarea de establecer una normativa común a todas las nacionalidades, debido a las diferencias culturales que existen entre ellas.

<sup>1</sup> Teniente médico. Especialidad Complementaria Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», Madrid, España.

<sup>2</sup> Teniente enfermero. Regimiento de Infantería Nápoles N.º4, Paracuellos de Jarama, Madrid, España.

**Dirección para correspondencia:** Iñigo Pérez Heras. Calle Corte del Faraón 17, 1.º izquierda, CP 28041, Madrid, España. +34 686 388 299. inigop30@gmail.com

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 20 de abril de 2022

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100003

En este estudio se añaden al KTC los casos confirmados en Segou, Severe y Gao (tres bases descentralizadas), así como los positivos de Bamako (dos localizaciones) y la ITAT (base de helicópteros).

Es importante tener en cuenta la situación y las capacidades de limitar el contacto social en este ambiente: camaretas de cuatro a diez personas, comedor común de todas las nacionalidades, actividad física habitualmente en grupo, lugares de trabajo cerrados y con espacio muy reducido (generalmente contenedores de 20 pies), etc.

El brote comenzó el día 25 de noviembre de 2021, con una duración de 63 días (último positivo el 26 de enero de 2022). De forma paralela se desarrollaron diversos brotes en el resto de contingentes de otras nacionalidades, pero el español, al ser el contingente con más unidades, fue el más importante.

La adaptación de las medidas de prevención y control establecidas por las autoridades sanitarias españolas se deben aplicar en zona de operaciones, debiendo conjugarse por las impuestas por la propia misión. En este caso y con carácter general, eran más estrictas las determinadas por la misión, aunque fueron adaptándose progresivamente.

Las decisiones sobre las medidas de prevención y control implementadas fueron tomadas por la figura del JMED (durante el periodo estudiado, un teniente coronel médico alemán), tras reunirse con la JMED Deputy en KTC (capitán médico holandesa) y el oficial médico del ROLE 1 alemán (capitán) y el oficial médico de ASAN NSE español (teniente).

Durante el brote se implementaron las siguientes medidas de prevención y control: uso de mascarilla quirúrgica obligatoria en todos los espacios (salvo camareta), disminución de aforo de los bares a cuatro personas por mesa, higiene de manos estricta y prohibición de contacto con personal maliense.

En el caso de los positivos, fueron aislados en un edificio para tal uso, con aseos propios. Cuando un positivo era detectado por Test Rápido de Detección de Antígenos (TRDA), se confirmaba mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) frente a SARS-CoV-2 en un laboratorio de Bamako. Posteriormente, permanecían aislados durante siete días. A pesar de que en la mayoría de las publicaciones (siguiendo las recomendaciones sanitarias de cada país) mantenían a los positivos aislados durante 14 días<sup>1-5</sup>, se decidió, pasado el plazo de siete días, comenzar a hacer PCR cada dos días hasta que una resultaba negativa, momento en el cual terminaba su aislamiento. Esta medida se justifica por la necesidad de personal en las distintas funciones dentro de la base.

En el caso de los contactos estrechos (más de 15 minutos a menos de dos metros de distancia sin mascarilla en las últimas 48 horas), realizaban cuarentena en sus camaretas, y se les hacía TRDA en los días +0, +3, +5 y +7. Si en el día +5 eran negativos, se les permitía salir de la camareta a realizar sus funciones, siempre con mascarilla en todo momento.

Posteriormente, dado el elevado número de contactos estrechos y las necesidades operativas de la misión, este protocolo cambió tras una nueva reunión de los arriba mencionados. Siguiendo las recomendaciones de España y la OMS del momento frente a la COVID-19, los contactos estrechos no realizaron cuarentena, siguieron con sus actividades diarias, con mascarilla obligatoria en todo momento, realizando los mismos test de seguimiento y no permitiéndoles utilizar ningún local de uso común (comedor, gimnasio, bar, etc.).

Además de estas medidas, la introducción de la dosis de recuerdo frente a SARS-CoV-2 se ha convertido en un objetivo y una necesidad operacional.<sup>5</sup> Desde España se propuso la vacunación del contingente con Spikevax (Moderna)<sup>®</sup>, y el 22 de enero de 2021 se inició la campaña.

Si bien es cierto que cada Zona de Operaciones (ZO) tiene sus peculiaridades, en la mayor parte de los casos presentan una serie de elementos en común que son importantes a la hora de manejar un brote de cualquier enfermedad: hacinamiento, trabajo en espacios cerrados, dificultad en el acceso a atención sanitaria, otras enfermedades endémicas, etc. Considerando que todos pueden beneficiarse de las experiencias previas, aunque la misión no sea exactamente la misma, se realizó un estudio para describir nuestros procedimientos y resultados manejando un brote de covid-19 y una vacunación en ZO.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo prospectivo desde el 23 de noviembre de 2021 hasta el 22 de febrero de 2022 sobre el contingente español desplegado en EUTM MALI XIX.

Se realizó TRDA (Boson BioTech<sup>®</sup>) en muestra nasofaríngea como método diagnóstico de infección en aquellos pacientes sintomáticos y como método de cribado en sus contactos estrechos:

- Pacientes positivos (TRDA): realización de PCR de confirmación (excepto en Severe, Segou y Gao, donde no era posible su realización). Aislamiento en tiendas habilitadas a tal efecto. Posteriormente PCR en el día +10 para comprobar negativización. En caso de obtener de nuevo resultado positivo se repitió el día +12. El día +14 fin de aislamiento sin prueba complementaria.

- Contactos estrechos: se consideraron a aquellos que estuvieron más de 15 minutos a menos de dos metros de distancia sin mascarilla en las últimas 48 horas<sup>6</sup>. TRDA los días +0, +3, +5 y +7. Inicialmente cuarentena en sus camaretas hasta el día +5. Posteriormente, cambio de protocolo, pudiendo realizar sus funciones con mascarilla obligatoria en todo momento hasta el día +7.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, días desde la última dosis de vacuna, tipo de vacuna en primera y segunda dosis (Moderna, Pfizer o Astrazeneca), despliegue a ZO con una dosis o dos dosis, covid-19 previo a despliegue, covid-19 en despliegue, sintomatología (asintomático, anosmia, tos, fiebre, malestar general, cefalea, mucosidad) y voluntariedad para la vacunación en ZO.

La descripción de la variable días desde la última dosis de vacuna, que es numérica, se realizó con medidas de tendencia central (media y mediana). La comparación entre los grupos (covid-19 en ZO o no) se realizó mediante test paramétricos en aquellas variables con distribución normal; sexo, tipo de vacuna en primera y segunda dosis, despliegue a ZO con una dosis o dos dosis y covid-19 previo a despliegue se analizaron mediante test exacto de Fisher. Se utilizó la prueba T de Student para el análisis de la variable días desde la última dosis de vacuna y edad.

Se seleccionaron a los candidatos para vacunación según las recomendaciones del Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa (IMPDEF). La vacuna administrada fue Spikevax (Moderna)<sup>®</sup> Lote 214013, fecha de caducidad 13 de marzo de 2022.

# Manejo de un brote de COVID-19 en un despliegue

La gestión de datos se realizó mediante una base de datos anonimizada e informatizada con el programa MS Excel. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS v.26 (SPSS Inc., Chicago, IL). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si el grado de significación  $p$  fue inferior a 0,05.

## RESULTADOS

### Desarrollo del brote

De un contingente de 595 personas, 188 (31,6%) fueron positivos, siendo el último caso el día 26 de enero de 2022. El número de positivos por día está reflejado en la figura 1.

Los casos positivos generaron un total de 183 contactos estrechos. De los 183 contactos estrechos, 45 (25%) resultaron positivo. De ellos, 34 (75%) fueron positivos el día +3, 10 (22%) en el día+5 y 1 (3%) en el día +7.

### Características de los pacientes

La distribución por sexos fue de 23 (3,9%) mujeres y 572 (96,1%) varones. La media de edad fue de 32 años. Todo el contingente se realizó una PCR como máximo 72 horas antes del despliegue. El 70% del contingente fue vacunado con dos dosis de Oxford/Astrazeneca®, 23,3% con Comirnaty (Pfizer)®, y 6,7% con Spikevax (Moderna)®. El 92,1% había recibido 2 dosis de la vacuna, frente al 7,9% que solo había recibido una única dosis (por infección previa por COVID-19). La media de días desde la última dosis de vacuna hasta el resultado positivo fue de 231 días (casi 8 meses).

De los que dieron positivo, el 64,4% fueron asintomáticos. Del 35,6% restante que sí padecieron síntomas, la duración media de los mismos hasta el diagnóstico fue de dos días. La distribución de síntomas fue: 10,9% anosmia, 35,9% tos, 9,4% mucosidad, 32,8% cefalea, 57,8% malestar general y 20,3% fiebre. Todos los síntomas fueron leves y ninguno requirió hospitalización. No encontramos diferencias en la presentación como sintomático o no en función del sexo.

De los casos positivos, el 90% de aquellos que habían sido vacunados con una sola dosis fueron asintomáticos al diagnóstico versus un 64% de los vacunados con dos dosis ( $p = 0,01$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días desde la última vacunación y la adquisición del virus.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo, ni edad, ni en función del tipo de vacuna, ni por estar vacunado con dos dosis o una dosis (por infección previa), ni por infección previa por SARS-CoV-2.

### Vacunación

El 10 de diciembre de 2021 se estableció la dosis de recuerdo como requisito para los despliegues, siendo la vacuna suministrada Spikevax Moderna®. De un total de 440 personas potencialmente vacunables, se vacunó a 403 (91%).

De las 45 personas que rechazaron la vacunación inicialmente, ocho lo reconsideraron tras una charla informativa, quedando finalmente un total de 37 (9%) personas que rechazaron la vacunación.

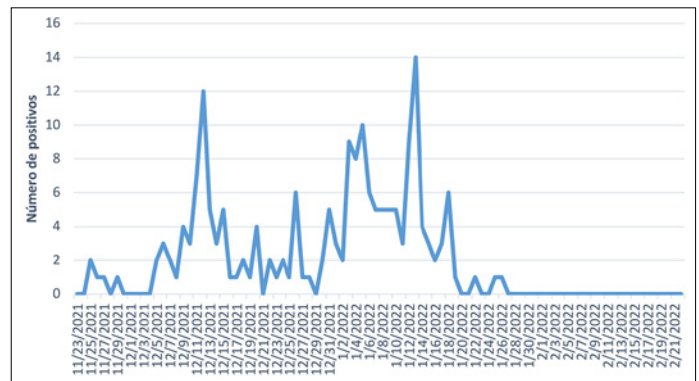


Figura 1.

## DISCUSIÓN

### Desarrollo del brote

Para minimizar el riesgo de desplegar personal infectado por SARS-CoV-2, se siguió la normativa aprobada por la IGESAN y el protocolo de despliegue establecido por el Mando de Operaciones, que incluía limitar actos sociales en los ocho días previos al despliegue y se realizó al contingente una PCR como máximo 72 horas antes de la partida.

El primer caso se detectó el día 25 de noviembre de 2021, dos días después de nuestra llegada, sin embargo, correspondían a parte del contingente que había desplegado 10 días antes. No se puede saber si alguno de los positivos ya desplegó infectado desde España, sin embargo, la situación en cuanto a transmisión comunitaria en España en esos momentos no era elevada, por lo que se puede asumir que la infección ocurrió en ZO.

El brote duró un total de 63 días (último positivo el 26 de enero de 2022), con un primer pico a los 17 días de 12 positivos en un solo día, y un segundo rebrote a los 51 días (15 días después de Navidad y Año Nuevo), con el máximo de 14 positivos en un día.

### Medidas de prevención y control al inicio del brote

Se propuso: uso de mascarilla quirúrgica obligatoria en todos los espacios (salvo camareta), disminución de aforo de los bares a cuatro personas por mesa, higiene de manos estricta y prohibición de contacto con personal maliense (no así con otros contingentes por las necesidades de interacción derivadas de los cometidos en KTC), medidas que otros autores también tomaron<sup>3,4,7</sup>.

No se disminuyó el aforo de otras dependencias por diversos motivos logísticos. En el caso del comedor, como se indicó previamente, era compartido por todos los contingentes de todas las nacionalidades, con un horario de comidas muy restringido (dadas las exigencias de limpieza y la limitación de aforo ya existente). En el caso de los alojamientos, el KTC se encontraba en dicho periodo al límite de su capacidad, por lo que tampoco fue posible.

Estas medidas se han demostrado efectivas, en especial el uso de mascarilla en todos los ámbitos<sup>7</sup>.

De los 183 contactos estrechos, 138 (75%) fueron negativos durante todo el periodo de cuarentena. Teniendo en cuenta la autorización para realizar actividades que se implementó en el curso del brote para los contactos, se generaron un total de 690 días laborables perdidos. Si a esto le sumamos los 1.316 días



laborables perdidos por los 188 positivos, se puede apreciar el verdadero impacto en el desarrollo de la misión.

La implementación de mascarilla quirúrgica en interior y exterior supuso un descenso importante en el número de contactos estrechos y, por lo tanto, de gente incapacitada para realizar sus funciones.

### Fuentes de infección en ZO

Debido a la situación de la base de Koulikoro, compartida con las Fuerzas Armadas Malienses, resultaba imposible cerrar y aislar a la base, por lo que el riesgo de personal externo infectado accediendo a la base era elevado, situación común en otras ZO<sup>3</sup>. En Mali no existe una red sanitaria con los estándares europeos y, por lo tanto, la incidencia real de covid-19 en el país en el momento del brote es desconocida.

Por otra parte, el alojamiento en Koulikoro implica necesariamente alojar en la misma camareta a varias personas. Estudios realizados, en este sentido, sugieren que ser compañero de habitación de un paciente positivo es otro de los factores de riesgo a la hora de propagar el SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Se tomó la decisión de realizar la cuarentena de los contactos estrechos en sus camaretas para limitar el contacto con otras personas. Además, se reservaron ciertos baños para su uso exclusivo y así limitar aún más el contacto, medida que, sin embargo, no se ha visto que tenga un impacto importante en la transmisión del virus<sup>8</sup>.

### Uso del TDRA como cribado

La PCR sigue siendo el *gold* estándar en el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, pero presenta la problemática de que pueden persistir con resultado positivo hasta tres meses tras la infección, lo cual puede tener un gran impacto en la operatividad de la misión<sup>9</sup>.

La solución a este problema fue el contaje del número de ciclos de PCR, pero en muchos países en los que España despliega no hay acceso a realizar el número de ciclos de PCR, ni está estandarizado<sup>10</sup>.

La realización de TRDA presenta varias ventajas: es rápido, barato, fácil de realizar, elimina la necesidad de laboratorio y brinda la posibilidad de hacer test seriados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la sensibilidad del TDRA en individuos asintomáticos es de media un 58,1%<sup>11</sup>.

Por otra parte, varios estudios sugieren que la mayor parte de las personas asintomáticas con TRDA positivo tienen un número mayor de ciclos en la PCR, lo que sugiere menor carga viral y por lo tanto menor capacidad infectiva<sup>12</sup>. De este modo, puede ser de utilidad tanto para el cribado como para la posterior comprobación de negativización a la hora de finalizar el aislamiento<sup>12</sup>.

De los contactos estrechos asintomáticos que resultaron positivo durante su seguimiento, el 75% fueron positivos el día +3, el 22% en el día +5 y el 3% en el día +7. Parece razonable, por ahorro de recursos, limitar los TDRA a los días +3 y +5.

EL TDRA puede resultar un método útil en ZO para el manejo de los brotes de COVID-19, especialmente para el cribado de contactos asintomáticos.

### Características del grupo de positivos

En la muestra no hemos encontrado diferencias en cuanto a infección ni a la presentación como sintomático respecto al sexo. Tampoco en relación con la edad.

Un aspecto importante, en relación con el estado de inmunidad, es el tiempo desde la administración de la última vacuna.<sup>13</sup> En la muestra no se han encontrado diferencias a este respecto. Si bien es importante destacar que el papel de la vacunación no es tanto prevenir la infección por el virus como disminuir la sintomatología y la mortalidad, especialmente en ZO donde el acceso a atención sanitaria es limitado<sup>14</sup>.

La mayor parte del contingente español había sido vacunado con Oxford/Astrazeneca®, y algunos estudios sugieren que los títulos de anticuerpos son menores en comparación con Moderna y Pfizer<sup>15</sup>. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en cuanto al número de infectados en función del tipo de vacuna recibida.

La proporción de individuos asintomáticos fue muy similar a estudios previos (77,8%<sup>3</sup>, 76,9%<sup>2</sup>), siendo esta proporción mayor en aquellos con una sola dosis de vacunación a causa de infección previa por el SARS-CoV-2.

La distribución de síntomas en la muestra fue atípica respecto a otros estudios, con una baja proporción de pacientes con anosmia y más alta en mucosidad y fiebre<sup>2</sup>. En la muestra se confirma que en una población joven, adecuadamente inmunizada, los casos son leves, sin necesidad de hospitalización ni muertes por esta causa, como ya se ha comprobado en estudios previos<sup>7</sup>.

### Vacunación frente a SARS-CoV-2 en ZO

Las razones para que un individuo decida rechazar la vacunación son diversas y han sido ampliamente estudiadas en la literatura: miedo a los efectos secundarios, inseguridad respecto a la efectividad de la misma, creencia de que es una infección leve, teorías de conspiración y creencia en la superioridad de la infección natural a la hora de desarrollar inmunidad<sup>16</sup>.

Existe una dificultad añadida en ZO a estas razones, pues una buena parte del personal se encuentra descentralizado y, en ocasiones, en zonas de difícil acceso o con un nivel de inseguridad elevado.

En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, Higginson y colaboradores obtuvieron un 38,6% de rechazo a la vacunación<sup>5</sup>. En nuestra muestra hemos obtenido una tasa de rechazo a la vacunación significativamente inferior.

Se realizó una charla informativa al personal que rechazó la vacunación, con buenos resultados, un 18% cambiaron su decisión. Este tipo de estrategias ya se han utilizado en otros contingentes, con resultados positivos<sup>17</sup>.

Si bien se entiende que la importancia de vacunación en ZO obedece, además de a la protección individual y colectiva, a una necesidad operativa para el correcto desarrollo de la misión, la decisión de aceptar o rechazar la vacuna fue individual.

Desde el 10 de diciembre de 2021 se estableció como requisito predespliegue para todos aquellos que desplegasen a partir de esa fecha, pero no para los que ya estaban desplegados.

Este mismo dilema ha ocurrido en contingentes de todas las nacionalidades, en concreto, Krick y Reese hacen un análisis de

la imposición de la vacunación en las Fuerzas Armadas estadounidenses<sup>18</sup>. En este estudio, analizan diversos factores a tener en cuenta, como es el principio de autonomía del paciente, el principio legal-moral, el beneficio para la sociedad en su conjunto desde el punto de vista de la amenaza sanitaria, etc. Concluyen que desde un punto de vista ético, sí estaría justificada la decisión de imponer como obligatoria la vacunación en las Fuerzas Armadas<sup>18</sup>.

## Limitaciones

En primer lugar, se trata de un estudio observacional, con las limitaciones intrínsecas al propio diseño: no existe control en la clasificación de grupos de estudio, pueden existir sesgos no detectados que influyan en los resultados, no se puede demostrar causalidad, solo asociación, etc.

En segundo lugar, solo realizamos TRDA a aquellos sintomáticos y sus contactos estrechos, no masivamente, por lo que se pudieron dejar muchos infectados asintomáticos sin detectar. El realizar TRDA masivamente no era una opción, dada la descentralización del contingente y el riesgo para la seguridad de la misión que implicaba.

En tercer lugar, el tamaño muestral es pequeño en relación a otros estudios y la proporción de mujeres es muy reducida, por lo que resulta difícil extrapolar los resultados a la población general.

## CONCLUSIONES

Nuestra experiencia con un brote de covid-19 en ZO refleja la importancia de tomar medidas de prevención y control para el correcto desarrollo de la misión. El resultado de no hacerlo es un número importante de horas de trabajo perdidas, así como una disminución en las capacidades operativas que pueden traer consecuencias no deseadas.

1. En nuestra muestra, reafirmamos la baja morbimortalidad en población joven, sana y adecuadamente inmunizada.

2. Además de las recomendaciones generales, creemos que es importante el uso de mascarillas en todos los ámbitos, asegurando a los distintos contingentes un adecuado suministro de las mismas. Por otro lado, se debe intentar evitar el hacinamiento en la medida de lo posible dentro de las bases.

3. En nuestra experiencia, el uso de TRDA como diagnóstico para aquellos que presentaron síntomas y como cribado para los contactos estrechos asintomáticos es una medida adecuada y proporcional en ZO, teniendo en cuenta y asumiendo las limitaciones de la misma.

4. Del mismo modo, un protocolo de cuarentena laxo con los contactos estrechos asintomáticos, asegurando el seguimiento mediante TRDA, permite continuar con las operaciones sin aumentar en exceso el riesgo de infección.

5. La vacunación resulta fundamental para minimizar al máximo la posibilidad de padecer un cuadro de covid-19 grave que implique la necesidad de evacuación a territorio nacional.

Creemos que este estudio puede servir a otros contingentes desplegados en las diferentes misiones en las que España participa, así como para el planeamiento de las futuras misiones

desde el punto de vista sanitario, para mantener la misión en funcionamiento y a la fuerza sana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Segal, D., Rotschild, J., Ankory, R. *et al.* (2020). Measures to Limit Covid-19 Outbreak Effects Among Military Personnel: Preliminary Data. *Mil Med.* 185 (9-10): e1624-e1631. DOI:10.1093/milmed/usaa112
2. Kasper, M. R., Geibe, J. R., Sears, C. L. *et al.* (2020). An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med.* 383 (25): 2417-2426. DOI:10.1056/NEJMoa2019375
3. Medby, C., Clifford, S. L., Norquay, M. *et al.* (2021). Management of Covid-19 in a Deployed Setting. *Mil Med.* [Publicado online 10 julio: usab218]. DOI:10.1093/milmed/usab218
4. Noss, M. M. R., Thrasher, C. A. M., Tonkinson, C. M. J. *et al.* COVID-19: An Army Brigade Approach to Tracking, Management, and Treatment of Soldiers. *US Army 18<sup>th</sup> Military Police Brigade.* [Publicado online 2021: 7].
5. Higgingson, J. D., Tumin, D., Kuehhas, T. C. *et al.* (2021). Covid-19 Vaccine Hesitancy Among Deployed Personnel in a Joint Environment. *Mil Med.* [Publicado online 11 diciembre: usab518. DOI:10.1093/milmed/usab518
6. CDC. (2020). Health Departments. Centers for Disease Control and Prevention. [Publicado 11 febrero]. [Consulta: 4 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/contact-tracing.html>
7. Nardi, L. S., McGrath, L. M., Wido, L. *et al.* (2021). Covid-19 Outbreak in A Forward-Deployed Expeditionary Military Command: A Retrospective Review on Preventative Measures and Outbreak Characteristics. *Mil Med.* 00: 5.
8. Letizia, A. G., Ramos, I., Obla, A. *et al.* (2020). SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine. *N Engl J Med.* 383 (25): 2407-2416. DOI:10.1056/NEJMoa2029717
9. CDC. (2022). Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention. [Publicado, 11 febrero 2022] [Consulta: 5 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
10. Esteve, C., Catherine, F. X., Chavanet, P., *et al.* (2020). How should a positive PCR test result for Covid-19 in an asymptomatic individual be interpreted and managed? *Med Mal Infect.* 50 (8): 633-638. DOI:10.1016/j.med-mal.2020.09.014
11. Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S. *et al.* (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Infectious Diseases Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2021 (4). DOI:10.1002/14651858.CD013705.pub2
12. Mullinax, R. A. Antigen Testing for Covid-19 Asymptomatic Screening: Why it Should be Preferred Over PCR Insights From Navy Region Japan's Experience With a Comprehensive Antigen Testing Strategy. *Mil Med.* [Publicado online 32 agosto 2021: usab331]. DOI:10.1093/milmed/usab331
13. Israel, A., Merzon, E., Schäffer, A. A. *et al.* (2021). Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study. *BMJ.* 375:e067873. DOI:10.1136/bmj-2021-067873
14. Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J. *et al.* (2022). Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 386 (4): 340-350. DOI:10.1056/NEJMoa2115481
15. Stuart, A. S. V., Shaw, R. H., Liu, X. *et al.* (2022). Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous Covid-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (COMCOV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 399 (10319): 36-49. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02718-5
16. Altulahi, N., AlNujaim, S., Alabdulqader, A. *et al.* (2021). Willingness, beliefs, and barriers regarding the Covid-19 vaccine in Saudi Arabia: a multi-regional cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 22 (1): 247. DOI:10.1186/s12875-021-01606-6
17. Segal, D., Arzi, Y. I., Bez, M. *et al.* (2021). Promoting Compliance to Covid-19 Vaccination in Military Units. *Mil Med.* [Publicado online 7 mayo 2021: usab183]. DOI:10.1093/milmed/usab183
18. Krick, J. A., Reese, T. R. (2021). Mandating the covid-19 Vaccine for U.S. Service Members: An Exploration of Ethical Arguments. *Mil Med.* [Publicado online 3 septiembre 2021: usab369]. DOI:10.1093/milmed/usab369

# Sumisión química en los Servicios de Urgencias de la Red Hospitalaria

Díaz-Viudes A.<sup>1</sup>, Llorente-Ballesteros M. T.<sup>2</sup>, Guzmán-Rosario D. M.<sup>3</sup>, Mena-Pérez-Montaut S.<sup>4</sup>, Villegas-Vallbona D.<sup>5</sup>, Urquía-Grande M. L.<sup>6</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 18-21, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** la escopolamina se emplea de forma subrepticia para cometer actos ilícitos. El número de casos de sospecha de consumo de esta sustancia en los servicios sanitarios de urgencias parece haber aumentado en los últimos años. No existe una clara y rigurosa relación con el número de casos descritos en la literatura científica, debido a la dificultad que supone su detección en los sujetos que se encuentran bajo sus efectos. Se plantea la profundización sobre la sumisión química, al describirse un caso clínico registrado en el Servicio de Urgencias del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla y una mejora del abordaje de este tipo de casos desde el triaje. **Material y método:** el estudio del caso registrado se ha basado en la descripción del método de detección analítico de la escopolamina y se ha apoyado en una revisión bibliográfica empleando distintas bases especializadas en referencia a intoxicación por escopolamina y su empleo en actos delictivos. **Resultados:** se identificó escopolamina. Al ser una sustancia cuya detección es tiempo-dependiente, el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla estableció un protocolo junto con el Instituto de Toxicología de la Defensa en 2018, a fin de realizar analíticas de identificación de sustancias empleadas en los casos de sospecha de sumisión química. **Conclusiones:** se plantea la necesidad de establecer protocolos de tipo multidisciplinar adecuados en los servicios de urgencias, estableciendo un diagnóstico diferencial en casos con alteraciones en el nivel de consciencia, al existir la posibilidad de intoxicación por escopolamina y sospecha de sumisión química, ya que la detección de la sustancia es tiempo-dependiente.

**PALABRAS CLAVE:** Escopolamina, Intoxicación, Sumisión química.

## Chemical submission in the Emergency Services of the Hospital Network

### SUMMARY

**Antecedents and objectives:** Scopolamine is used to commit illegal acts. The number of suspected cases of this substance in the Emergency Services seems to have increased in recent years. There is no clear and rigorous relationship with the number of cases described in the scientific literature, due to the difficulty of its detection in subjects who are under its effects. A further study on Chemical Submission is proposed, by describing a clinical case registered in the Emergency Service of the Gómez Ulla Central Defense Hospital and an improvement in the approach to this type of cases from triage. **Material and methods:** The study of the registered case has been based on the description of the analytical method and supported by a bibliographic review using different specialized bases in reference to Escopolamine poisoning and its use in criminal acts. **Results:** Being a substance whose detection is time-dependent, the Gómez Ulla Central Defense Hospital established a protocol together with the Defense Toxicology Institute in 2018 in order to carry out identification analyzes of substances used in cases of Suspected Submission Chemistry. **Conclusions:** The need to establish appropriate multidisciplinary protocols in the Emergency Services arises. Propose a differential diagnosis in cases with alterations in the level of consciousness, as there is the possibility of scopolamine intoxication and suspicion of Chemical Submission, since the detection of the substance is time-dependent.

**KEYWORDS:** Scopolamine, Intoxication, Chemical submission.

## INTRODUCCIÓN

El término sumisión química (SQ) hace referencia a la utilización de sustancias psicoactivas para la realización de actos delictivos o criminales.

La escopolamina o hioscina (alcaloide tropánico que se encuentra en plantas de la familia *Solanaceae*s, con efectos anticolinérgicos en sistema nervioso central y periférico), se emplea de forma subrepticia para cometer actos ilícitos. Así, es conocida por su utilización en los delitos sexuales, extorsión, tráfico de órganos, robos, etc., aunque también puede emplearse como tratamiento en numerosas enfermedades, estando descrito su uso en pacientes con dolor, cardiopatías y en patologías relacionadas con alteraciones del sistema nervioso<sup>1-4</sup>.

Social y popularmente, recibe el nombre de burundanga, que hace referencia tanto a su origen cubano como africano y al hecho de que era y es una sustancia usada con fines criminales<sup>5</sup>. Conocida desde la antigüedad (empleada en el antiguo Egipto), son frecuentes las referencias actuales, tanto en los medios de comunicación como en el cine, ya que su uso con fines delictivos es más conocido que su uso terapéutico<sup>6</sup>. El número de casos de sospecha de consumo de esta sustancia en los servicios sanitarios de urgencias parece haber aumentado en los últimos años, pese a que no existe una clara y rigurosa relación con el número de casos descritos en la literatura científica.

<sup>1</sup> Capitán médico. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>2</sup> Coronel farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>3</sup> Teniente médico. Servicio de Urgencias. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>4</sup> Capitán farmacéutico. Academia Central de la Defensa. Escuela Militar de Sanidad. Madrid. España.

<sup>5</sup> Teniente farmacéutico. Academia Central de la Defensa. Escuela Militar de Sanidad. Madrid. España.

<sup>6</sup> Responsable Área de Cromatografía. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Sara Mena Pérez-Montaut. Instituto de Toxicología de la Defensa. Edificio de Cuidados Mínimos (séptima planta). Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid. España. 91 422 26 25. smenper@mde.es

Recibido: 31 de julio de 2021

Aceptado: 25 de noviembre de 2021

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100004

# Sumisión química en los Servicios de Urgencias de la Red Hospitalaria

**Tabla 1.** Resumen de pruebas realizadas a la paciente

SEXO	EDAD	ESTADO MENTAL	TA	FC	TÓXICOS EN ORINA	ESCOPOLAMINA EN ORINA	AMNESIA	ALCOHOL
Mujer	50	Confuso	124/72	79 lpm	Negativo	115 ng/ml	Parcial	< 0,03 g/l

NOTA: TA: Tensión Arterial; FC: Frecuencia Cardíaca; lpm: latidos por minuto.

Su administración incluye principalmente la vía oral, siendo también posible su incorporación al plasma de un individuo a través de la vía inhalatoria y transdérmica<sup>7</sup>.

La escopolamina ha recibido por parte de los medios de comunicación de masas en nuestro país una importante atención, sin una clara correlación con el número de casos notificados en la literatura científica. Esta ausencia de casos notificados puede ser debida en parte a la dificultad de obtener un diagnóstico analítico que permita confirmar la presencia de la misma en los sujetos que la padecen<sup>8,9</sup>.

Por ello, es importante destacar que la identificación de escopolamina en los episodios de SQ supone un reto en la práctica clínica habitual de los servicios de urgencia hospitalarios, dada su corta vida media y la dificultad analítica que supone su identificación y diagnóstico<sup>10</sup>.

El objetivo principal de este artículo está orientado a realizar una profundización sobre la SQ, con el fin de dimensionar el problema, planteando un caso clínico registrado en nuestro Servicio de Urgencias, con el objetivo de mejorar su abordaje desde el triaje a la atención médica en los servicios de urgencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Caso clínico

Mujer de 50 años sin antecedentes médico quirúrgicos de interés, que acude a Servicio de Urgencias del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (HCDGU), remitida por SAMUR tras aviso policial al encontrarla en la calle. La paciente refiere episodio de amnesia tras haber tenido una cita con un hombre y tomar una cerveza.

Recuerda que, tras irse de la casa del sujeto sin saber dónde se encontraba, tropieza cayéndose en multitud de ocasiones de camino a su domicilio.

A su llegada al Servicio de Urgencias y ante la sospecha de SQ se procede a incluirla en el Protocolo Multidisciplinar de Sospecha de Sumisión Química (SSQ) y cadena de custodia, establecido en noviembre de 2018 entre este Hospital y el Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF). Para ello se rellena el formulario de cadena de custodia y se procede a realizar la exploración y analíticas correspondientes a la paciente.

### Exploración

A su llegada al Servicio de Urgencias, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable con tensión arterial 124/7, frecuencia cardíaca de 79 latidos por minuto (lpm) y saturación de oxígeno al 98%. Carótidas simétricas y rítmicas sin soplos. Auscultación pulmonar sin ruidos sobreañadidos y buena entrada de aire. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso a palpación superficial ni profunda y sin signos de irritación peritoneal. En la exploración neurológica se detectan indicios de amnesia parcial y confusión. Se realizó una analítica completa de sangre y orina y gasometría arterial, no observándose alteraciones hidroelectrolíticas. El test

cualitativo de tóxicos en orina (benzodiacepinas, anfetaminas, éxtasis, cannabis, cocaína y opiáceos) fue negativo.

La tabla 1 refleja algunos datos relativos a la exploración y analíticas de la paciente.

Asimismo, se realizan en el ITOXDEF las determinaciones establecidas en sangre y orina siguiendo las directrices del Protocolo de Sumisión Química (Detección y Confirmación cuantitativa de drogas y detección de alcohol).

### Evolución en urgencias

No se realiza una mayor exploración para evitar modificar pruebas y se deriva al Hospital Universitario La Paz para completar el estudio. El traslado es realizado por el Cuerpo Nacional de Policía. Se le proporciona un pijama y se guarda su ropa en una bolsa para evitar contaminación.

### Métodos

Para el estudio de la muestra de este caso clínico se ha empleado la siguiente metodología:

Cromatografía Líquida de Alta Eficacia acoplada a un Espectrómetro de Masas (HPLC-MS). Técnica analítica para el estudio de diferentes drogas a fin de identificar la posible causante del cuadro clínico. Entre ellas se estudió gamma-hidroxi-butarato (GHB), cannabinoides sintéticos y otras nuevas sustancias psicoactivas, como escopolamina, fentanilo, ketamina, LSD, mephedrona, metadona, metoxetamina y fenciclidina. Esta técnica aumenta considerablemente la fiabilidad de los resultados, ya que permite separar compuestos de gran peso molecular a través del HPLC y detectar de manera selectiva compuestos en función de su relación masa/carga ( $m/z$ ), facilitando así su confirmación e identificación.

Para la detección de escopolamina se empleó un equipo HPLC Dionex Ultimate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Thermo Q Exactive (Orbitrap) en modo de trabajo Full Scan con experimento de datos dependientes (FS-dde). La columna que se utilizó fue una columna THERMO Accuore Phenyl-Hexyl 2,6  $\mu$ m 100 x 2,1 mm a una temperatura fija de 40° C. La separación cromatográfica se realizó con un flujo en gradiente de una solución tampón A (agua, formiato de amonio 2mM y 0,1% de ácido fórmico) y una solución tampón B (formiato de amonio 2 mM, una mezcla de metanol y acetonitrilo en proporción 50/50, 0,1% de ácido fórmico y 1% de agua). En estas condiciones, la escopolamina eluye a través de la columna a un tiempo de retención de 3,4 minutos y, una vez incorporada al espectrómetro de masas, es identificada y cuantificada a partir de la masa exacta del ion precursor ( $m/z = 304,15433$ ), siendo su cualificación espectral realizada a partir de los fragmentos iónicos  $m/z = 156,10197$  y  $m/z = 138,09137$ . Se emplearon patrones internos deuterados para confirmar la presencia de escopolamina en muestras de orina, aplicando un criterio de desviación inferior al 30%. Para la confirmación de los iones se aplicó un criterio de aceptación/rechazo de error de masa inferior a 5 partes por millón (ppm). El resto de sustancias psicoactivas buscadas no se detectaron.

Por otro lado, para la detección de etanol en sangre, se empleó la técnica de Cromatografía de Gases acoplado a un Detector de Ionización de Llama (CG-FID), capaz de detectar compuestos orgánicos, como es el caso del etanol.

Apoyo a través de una revisión de literatura científica. Para ello, se consultaron bases de datos especializadas como MedLine, ScienceDirect y ClinicalKey, y el empleo de términos MeSH y palabras clave «scopolamine», «chemical submission», «poisoning» e «intoxicación». Se excluyeron aquellos estudios referentes al uso de escopolamina con fines terapéuticos.

## RESULTADOS

Tras analizarse la muestra de orina mediante la técnica de HPLC-MS, se evidenció la presencia de escopolamina en una concentración de 115 ng/ml. Por otro lado, no se evidenció una concentración elevada de etanol, ya que el resultado obtenido mediante la técnica CG-FID fue inferior a 0,03 g/l. Los resultados obtenidos para el resto de tóxicos y medicamentos anteriormente mencionados y analizados mediante HPLC-MS fue negativo.

Respecto a la búsqueda bibliográfica, se cumplieron las condiciones de búsqueda en 475 artículos de los últimos 14 años. Se revisaron los resúmenes y, en algunos casos, el trabajo completo. Finalmente, fueron elegidos 22 artículos que hacían alusión al empleo de escopolamina en un acto de sumisión química, donde se pusieron de manifiesto las alteraciones a nivel de consciencia de esta sustancia, así como aquellos que referían notificación de SQ en otros hospitales. Asimismo, se tuvieron en cuenta aquellos casos similares notificados en España y en otros países referentes a intoxicación por escopolamina, y el uso de esta sustancia en actos delictivos.

Tras el análisis, se pudo advertir que la SQ ha cobrado mayor protagonismo en los medios de comunicación en España en los últimos años, dado que parece evidenciarse un empleo cada vez mayor de la escopolamina con fines delictivos sexuales, hecho que en el ámbito anglosajón se describe como DFSA (Drug Facilitated Sexual Assault)<sup>11</sup>.

## DISCUSIÓN

Según la revisión de casos realizada junto con los síntomas principalmente registrados en el triaje de este caso, los signos especialmente significativos que se apreciaban eran la amnesia parcial, confusión y desorientación<sup>7,12</sup>. También, dentro de los síntomas más habituales descritos en el consumo de escopolamina, se encuentran aquellos como la sequedad de mucosas y piel, disfagia, visión borrosa, taquicardia, fotofobia y retención urinaria. Sin embargo, el síntoma más característico después del consumo de escopolamina es la amnesia tras la ingesta, así como la confusión, la hipertermia o, incluso, en ocasiones, el coma<sup>12-13</sup>.

La escopolamina es fundamentalmente conocida por el estado de sumisión y permisividad al que somete a quien la consume, provocando, entre otros efectos, la pasividad total del individuo, anulando su inteligencia y voluntad, bloqueando las funciones colinérgicas que trabajan la capacidad de aprendizaje y afectando a la memoria del sujeto<sup>14-16</sup>.

Se sabe que puede provocar desorientación, excitación psicomotriz, alucinaciones y delirios y, en ocasiones, puede

augmentar la agresividad. Se incluyen algunos casos que cursan con convulsiones, depresión severa, coma o, incluso, la muerte cuando la dosis ingerida es muy alta<sup>17</sup>.

El diagnóstico a través del examen físico incluye el análisis de los signos vitales, teniendo en cuenta que su intoxicación origina un síndrome colinérgico en el que se puede apreciar midriasis, parálisis en la acomodación visual y mucosas secas respectivamente. En la exploración abdominal aparecen ruidos intestinales disminuidos y, en ocasiones, puede manifestarse globo vesical. Asimismo, puede manifestarse taquicardia, hiperpirexia, hipertensión o hipotensión<sup>18</sup>.

La vida media de esta sustancia en el organismo es de aproximadamente dos horas y media. Se metaboliza en el hígado y solo se elimina un 10% por el riñón, pudiendo aparecer tanto en el sudor como en la leche materna, llegando incluso a atravesar la barrera placentaria hasta el feto<sup>1,2</sup>.

La problemática principal que se produce por la ingesta de escopolamina no es únicamente por la sintomatología inespecífica del paciente durante la exploración, sino también por la dificultad para ser detectada en el organismo del sujeto. La escopolamina solo puede detectarse en sangre las cinco o seis primeras horas tras su ingesta, y hasta un máximo de 12 horas en la orina, lo que obliga a que la persona que sospeche haberla ingerido actúe con rapidez y solicite su detección<sup>2,19</sup>.

Ello nos lleva al siguiente elemento: los medios de detección de la escopolamina. La mayoría de los tóxicos pueden detectarse a través de diferentes técnicas analíticas, entre las que se encuentran el inmunoanálisis para el cribado de drogas y la cromatografía (en capa fina, de gases o líquida de alta eficacia) en la confirmación de las mismas. En el caso de la escopolamina, lo más habitual son técnicas complejas, generalmente no disponibles en los laboratorios de urgencias de la mayoría de los hospitales de España. Técnicas de Cromatografía de Gases acoplada a Espectrómetro de Masas (GC-MS) o HPLC-MS. Al mismo tiempo, hay que tener en cuenta que solo está presente un máximo de 12 horas en el organismo, por lo que su detección suele ser infructuosa o tardía<sup>20</sup>. En esa línea, en España no fue notificado el primer caso confirmado analíticamente hasta el año 2016<sup>7</sup>.

Al tratarse de pacientes en los que existe una sospecha de intencionalidad delictiva, que requerirá probablemente *a posteriori* un análisis pericial, es necesaria la existencia de una cadena de custodia para el tratamiento de las muestras recogidas. En nuestro hospital disponemos de un protocolo de cadena de custodia para recogida de muestras en este ámbito, gracias al trabajo de un equipo multidisciplinar (clínico, toxicológico) que lo diseñó en noviembre de 2018.

Una de las peculiaridades de la intoxicación por escopolamina es que viene precedida de la ingesta de alcohol en gran parte de los casos, ya que es una sustancia incolora, inodora e insípida, capaz de mezclarse en medio acuoso, con sintomatología similar a intoxicación etílica. Es efectiva a dosis bajas, de rápida acción y eliminación y con multitud de opciones de compra en Internet, lo cual hace muy fácil su acceso a los agresores. En nuestro caso, no se evidenció la presencia simultánea de etanol, aún sospechándose que la administración de la escopolamina se pudo realizar al mezclarla con la cerveza que la afectada refirió que había consumido.

Asimismo, en diferentes casos de los registrados también se encontraron benzodiazepinas, MDMA (droga sintética de la familia de las anfetaminas, estimulante y alucinógena) y GHB

(comúnmente conocido como éxtasis líquido). Estos dos últimos muy utilizados en la práctica del «chem-sex» (consumo de drogas para facilitar o intensificar la actividad sexual)<sup>21</sup>.

En el momento de realizar la exploración clínica a la víctima, es primordial tener un diagnóstico diferencial que tenga en cuenta la SQ, ya que la detección de este tipo de sustancias es tiempo-dependiente, debido a su rápida eliminación y a las bajas dosis empleadas. Es importante conservar la ropa de la víctima, ya que en este tipo de casos puede aportar pruebas de lo sucedido.

El tiempo para la detección de las sustancias, tanto en orina como en sangre, viene determinado por la dosis administrada y del método analítico que se utilice. Por ello, siempre que sea posible se deben recoger ambas muestras. Se recomienda que la muestra de sangre se obtenga dentro de los dos días desde el suceso, y la orina hasta siete días después<sup>22</sup>.

El tratamiento de su intoxicación consiste en el empleo de las medidas de ABC, asegurando la permeabilidad de la vía aérea, una correcta oxigenación y el control de la hipertermia y de las posibles complicaciones hemodinámicas. La flosstigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa, es el antídoto específico en adultos, recomendado en los casos de mala evolución inicial, inestabilidad hemodinámica, taquiarritmias, alucinaciones y/o convulsiones<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de sustancias incapacitantes para cometer delitos está actualmente en auge. Por esta razón, protocolos adecuados desde el punto de vista sanitario serían de utilidad en la práctica clínica.

Se ha evidenciado cómo los episodios de la sumisión química han registrado un incremento en los últimos años, lo que implica una mayor concienciación social y un abordaje multidisciplinar del problema. Sin embargo, a la hora de considerar este problema, uno de los grandes inconvenientes y retos ha sido la escasez de estudios epidemiológicos existentes. En esta línea, en España, pese a que parece haber aumentado el número de casos en los últimos años, este incremento no ha ido aparejado con un aumento del registro de los mismos.

Por todo lo anterior, sería primordial establecer y no olvidar plantear un diagnóstico diferencial ante los casos de alteraciones en el nivel de consciencia, teniendo en cuenta la posibilidad de intoxicación por escopolamina y sospecha de SQ, dado que la detección de este tipo de sustancias es tiempo-dependiente (rápida eliminación) y si no se diagnostica a tiempo o el sujeto acude tarde a los servicios de urgencias, esta sustancia no podrá ser detectada. Con ello, se podría asegurar su detección y diagnóstico antes de que sus efectos hayan desaparecido.

En esta línea, hospitales y centros médicos de toda España comienzan ya a instaurar protocolos de actuación, donde los análisis de detección de esta sustancia son primordiales ante víctimas de agresiones sexuales.

En este mismo sentido, en nuestro hospital se estableció un protocolo multidisciplinar junto con ITOXDEF en 2018, a fin de realizar las analíticas de identificación de todas aquellas sustancias empleadas en los casos de SSQ, sin necesidad de requerir el traslado de las muestras a un laboratorio ajeno a la Red Sanitaria Militar, por ejemplo: Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF), lo que conllevaría gran demora en la detección de sustancias identificadas en dichos episodios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gonzales Gil, P. (2010). La Escopolamina. *Rev Quím.* 24 (1-2): 11-3.
- CIMA. (2020). Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica [Internet]. [Consulta: 31 mayo 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/18220/FichaTecnica\\_18220.html](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/18220/FichaTecnica_18220.html) pdf
- Corallo, C. E., Whitfield, A. y Wu, A. (2009). Anticholinergic syndrome following an unintentional overdose of scopolamine. *Therapeutics Clinical Risk Management.* 5 (5): 719-23.
- Jaffe, R. J., Novakovic, V. y Peselow, E. D. (2013). Scopolamine as an antidepressant: a systematic review. *Clinical Neuropharmacology.* 36 (1): 24-6.
- García, R. R. (2014). Toxicological considerations on alleged cases of drug facilitated sexual assault in southern Spain between 2010-2012. *Revista Española de Medicina Legal.* Marzo, n.º 40, pp. 4-10.
- Emsley, J. (2008) Hyosine and the murder of Belle Elmore (Mrs. Crippen). *Molecules of Murder: Criminal Molecules and Classic Cases.* Cambridge: RSC.
- Gomilla Muñiz, I., Puiguriguer Ferrando, J. y Quesada Redondo, L. (2016). Primera confirmación en España del uso de la burundanga en una sumisión química atendida en urgencias. *Med Clin Barc.* 147 (9): 421.
- Elena-González, A., Goicoechea-Mateo, A., Gimeno-Villa, A. C. et al. (2020). Sumisión química con escopolamina, a propósito de un brote de tres casos. *Revista de Toxicología* (37): 98-100.
- Bernal, A., Gómez, D., López, S. et al. (2013). Implicaciones neuropsicológicas, neurológicas y psiquiátricas en un caso de intoxicación por escopolamina. *Psychologia: Avances en la disciplina* [Internet], no 1. [Consulta: 3 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.dialnet.unirioja.es>.
- Moreno, C. B., Ardila-Gómez, S. E. y Ardila, A. (2006). Intoxicación por escopolamina («Burundanga»): Pérdida de la habilidad para tomar decisiones. *Revista Neurología.* 42 (2): 197-201.
- El País* (2018). Los hospitales de Málaga harán análisis de burundanga a víctimas de agresiones sexuales [Internet]. [Consulta: 26 noviembre 2020]. Disponible en: [https://elpais.com/politica/2018/03/20/actualidad/1521560399\\_101484.html](https://elpais.com/politica/2018/03/20/actualidad/1521560399_101484.html)
- Serrano, M. (2016). Escopolamina: Relación entre las propiedades farmacológicas y su uso delictivo. Póster en Ponencia Universidad Autónoma de Barcelona [Internet]. [Consulta: 6 noviembre 2020]. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2014/128286/TFG\\_MartaMonserratSerrano.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2014/128286/TFG_MartaMonserratSerrano.pdf).
- Uribe, C., Idrobo, J., Arevalo, E. y Motta, G. (2016). «Burundanga» Aspectos botánico, químico, medicotóxicológico, psiquiátrico y su repercusión social. *Revista Neurotoxicología* [Internet]. [Consulta: 16 noviembre 2020]. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/7-2>
- Coppens, P., Hungerford, S., Yamaguchi, S. y Yamadori, A. (2002). Crossed Aphasia: an analysis of the symptoms, their frequency, and a comparison with left hemisphere symptomatology. *Brain and Language.* n.º 83, pp. 425-63.
- Sherman, S. J., Atri, A., Hasselmo, M. E. et al. (2005). Scopolamine impairs human recognition memory: data and modeling. *Behavioral Neuroscience,* n.º 117, pp. 526-39.
- Roa, C., Milena, S. y Ardila, A. (2013). Efectos de la escopolamina a corto y largo plazo en la memoria y las habilidades conceptuales. *Diversitas* [Internet]. [Consulta: 1 diciembre 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179499982013000200008&script=sci\\_abstract&tln=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179499982013000200008&script=sci_abstract&tln=es).
- NASAJPG. (2014). Intoxicación por escopolamina. *New Association Academic. Journal Public Global of Medicine* [Internet]. [Consulta: 15 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.nasajpg.com/2014/12/30/intoxicación-por-escopolamina/>
- Reichert, S., Lin, C., Ong, W. et al. (2017). Million dollar ride: Crime committed during involuntary scopolamine intoxication. *Canadian Family Physician.* 63 (5): 369-70.
- Grocín, R. (2018). Sumisión Química (SQ). *Libro electrónico de Toxicología clínica* [Internet]. [Consulta: 9 noviembre 2020]. Disponible en: [https://www.navarra.es/home\\_es/Temas/portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion/+y+publicaciones/Otras+publicaciones/Libro+electronico+de+Toxicologia/](https://www.navarra.es/home_es/Temas/portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion/+y+publicaciones/Otras+publicaciones/Libro+electronico+de+Toxicologia/)
- Tierra, W. (2015). Determinación de escopolamina en humor vítreo por el método de espectroscopía infrarroja. [Tesis Doctoral]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo.
- UNODC. (2013). *Directrices para el análisis forense de sustancias que facilitan la agresión sexual y otros actos delictivos.* [Internet]. [Consulta: 15 noviembre 2020]. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Rape\\_Drugs\\_Spanish.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Rape_Drugs_Spanish.pdf).
- Fernández Alonso, C., Quintela, Jorge Ó., Bravo Serrano, B. y Santiago-Sáez, A. E. (2019). Time to toxicologic analysis: a critical factor in emergency department cases of suspected chemical submission. *Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.* Febrero 31 (1): 65-6.

# Análisis exploratorio de las variables de personalidad y aptitudes de los pilotos de drones de la Unidad Militar de Emergencias

Pastor-Álvarez A.<sup>1</sup>, Bashore-Acero B.<sup>2</sup>, Gamboa-Salto C.<sup>2</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 22-27, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** el uso de aeronaves no tripuladas o drones, como comúnmente se conoce, ha crecido exponencialmente en los últimos años, tanto en el ámbito militar como en el civil. No existen en la actualidad procedimientos específicos que delimiten de manera clara las variables de evaluación de este tipo de pilotos, por lo que la tendencia es repetir evaluaciones similares a las que realizan los pilotos de aeronaves tripuladas. El objetivo de este estudio ha sido establecer de forma exploratoria un patrón de variables y aptitudes específicas que afecten a los pilotos de sistemas de aeronaves no tripuladas de la Unidad Militar de Emergencias (UME). **Material y métodos:** para ello se han realizado pruebas de personalidad y aptitudes a 19 miembros de la UME. **Resultados:** el hallazgo principal encontrado fue que tres de las aptitudes cognitivas medidas en el estudio (aptitud espacial, atención y aptitud mecánica) prevalecían en los pilotos expertos en comparación con el resto del personal encuestado. **Conclusiones:** estos resultados pueden contribuir en el futuro a concretar aún más los procesos de evaluación de pilotos RPAS, siempre que la investigación con muestras más grandes de pilotos confirme los datos aportados en esta investigación.

**PALABRAS CLAVE:** RPAS, Dron, Piloto, Aptitudes, Personalidad.

## Exploratory analysis of personality and aptitude variables of drone pilots of the Military Emergency Unit

### SUMMARY

**Background and objectives:** The use of remotely piloted aircraft systems (RPAS), or more commonly known as drones, has grown exponentially in the last years not only in military but also in civilian environments. No specific procedures to clearly delimitate assessment variables for these pilots have been described. Therefore, there is a general tendency in the assessment of RPAS pilots, to apply similar assessments to those carried out for piloted aircraft pilots. The main aim of this exploratory study was to analyze specific variables and aptitudes which affect RPAS pilots belonging to the Emergency Military Unit (UME). **Material and method:** Several personality and aptitude tests were administered to 19 UME pilots. **Results:** The most important finding of the present study was the dominance of three cognitive aptitudes (spatial aptitude, attention and mechanical aptitude) in expert pilots over the rest of the participants. **Conclusions:** This result contributes to the creation in the future of more specific procedures of assessment for RPAS pilots, if further research with bigger samples confirms the data found in the present study.

**KEYWORDS:** RPAS, Drone, Pilot, Aptitudes, Personality.

## INTRODUCCIÓN

El uso militar y civil de sistemas de aeronaves no tripuladas (RPAS), conocidos también como UAV, UAS, RPA (según sus diferentes especificaciones), o los drones en su término más coloquial, ha aumentado exponencialmente en los últimos años<sup>1-4</sup>. Sin embargo, su crecimiento «drámatico» durante la última década<sup>5</sup> ha provocado que la capacitación de pilotos para el uso de este tipo de aeronaves no pueda satisfacer la demanda<sup>6-7</sup>. Un ejemplo de esta situación, la encontramos en el planeamiento que el Departamento de Defensa de Estados Unidos realizó

para el ciclo 2015-2019, en el que se estimaba un aumento del 50 por ciento en las patrullas aéreas de combate con medios RPAS<sup>8</sup>, con un impacto directo en contratación de personal para este sector cifrado en unos 100.000 nuevos trabajadores<sup>1</sup>.

Los drones tienen una larga historia en el ejército<sup>9-10</sup>. El primer dron de la Fuerza Aérea Estadounidense (USAF) se utilizó para el reconocimiento táctico durante la Guerra de Vietnam<sup>11</sup>, pero el uso de drones a nivel táctico proliferó de forma súbita tras los conflictos de Kosovo, Irak y Afganistán, gracias a los avances tecnológicos y a su efectividad en una multitud de misiones militares<sup>12</sup>. El uso de este tipo de aeronaves no ha estado exento de controversia, ya que su utilización masiva y sus diferentes acciones de combate fueron denominadas colectivamente como *War on Terror*, planteando interrogantes sobre su impacto potencial, tanto en los operadores como en las comunidades objetivo<sup>13</sup>. Sin embargo, el uso de drones se ha generalizado, llegándose a utilizar tanto en el ámbito militar como civil, en países o naciones con mayor o con menor nivel de industrialización, lo que hace presumir que en los próximos años aumente su presencia y utilización en todo tipo de ámbitos.

<sup>1</sup> Comandante psicólogo. Dirección de Sanidad del Ejército de Tierra. Madrid.

<sup>2</sup> Capitán psicólogo. Sección de Psicología del CGUME. Torrejón de Ardoz.

**Dirección para correspondencia:** Comandante psicólogo Alberto Pastor Álvarez. Dirección de Sanidad del Ejército de Tierra.

Recibido: 18 de marzo de 2022

Aceptado: 06 de mayo de 2022

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100005

La proliferación de los RPAS debe ir de la mano del desarrollo de procedimientos y sistemas en las que se valore el desempeño humano, tanto en lo referente al pilotaje y manejo de las aeronaves, como en su diseño, construcción y mantenimiento, en aras de fomentar la aeronavegación segura y eficiente<sup>14</sup>. Desde la psicología aeronáutica, se ha investigado mayoritariamente el desempeño humano desde un punto de vista negativo, haciéndose referencia con mayor frecuencia a los fallos o errores, violaciones de procedimientos, limitaciones fisiológicas y similares. Sin embargo, cada vez se reconoce más que las características humanas positivas, como la flexibilidad y la capacidad de resolución de problemas, pueden hacer una contribución significativa al rendimiento del piloto. Por otro lado, existen evidencias de que la accidentalidad de RPAS es más elevada que la de las aeronaves tripuladas de forma convencional<sup>15</sup>, encontrándose desafíos desde el punto de vista del piloto exclusivos del pilotaje de un RPAS<sup>16</sup>, por lo que debería incidirse en la investigación de aquellas características diferenciadoras que faciliten, desde el punto de vista de las aptitudes, el pilotaje de las aeronaves no tripuladas. Algunos pueden malinterpretar el hecho de que, al no ser tripuladas, no haya ningún ser humano en el sistema; sin embargo, los RPAS son elementos complejos que requieren mucha participación humana e involucran sistemas mixtos humano-robot<sup>17</sup>. En consecuencia, el estudio de los factores humanos relacionados con el pilotaje de drones puede contribuir significativamente al rendimiento y desempeño de las funciones de pilotaje.

Uno de los principales problemas surgidos en los últimos años en cuanto a la investigación de las características fundamentales de los pilotos RPAS, orientadas a los procesos de reclutamiento y selección de pilotos, es que de manera general no se han diferenciado de las de los pilotos de las aeronaves tripuladas<sup>18</sup>. Un ejemplo de esto lo encontramos en los procesos de selección de pilotos RPAS del Ejército de Tierra español, a los que se les aplican las mismas pruebas que a los futuros pilotos de helicópteros (aptitudinales, manipulativas y Test Viena System), con la excepción de algunos *subtest* concretos<sup>19</sup>. Existen estudios que aportan evidencia sobre la validez predictiva de los procedimientos de selección de pilotos para el entrenamiento, tanto de aeronaves tripuladas como para los RPAS<sup>5,20</sup>. Sin embargo, en paralelo se ha evidenciado un mayor índice de fracaso en el entrenamiento por parte del personal reclutado para el pilotaje de drones<sup>1</sup>, y tampoco existen muchos estudios que examinen los predictores del rendimiento de este tipo de pilotos después del entrenamiento. Las características relacionadas con el éxito en el pilotaje de drones, como el procesamiento rápido de múltiples experiencias sensoriales, visuales y auditivas, así como la autosuficiencia del piloto, requieren la necesidad de diferentes procedimientos de selección y reclutamiento que sean específicos para los pilotos de drones.

De los pocos estudios publicados que hayan examinado la validez de los métodos de selección para el entrenamiento de pilotos RPAS, se puede destacar el realizado por el Ejército de los Estados Unidos para la identificación de las aptitudes necesarias para el desempeño eficaz, tanto en el entrenamiento como en las misiones reales, de los pilotos de los Shadow y Hunter (UAV), para lo que recomendó la realización de una batería específica de pruebas de selección<sup>21</sup>. O la batería que la Royal Air Force del Reino Unido desarrolló para la formación de pilotos

Predator (UAV), basada en un análisis de funciones y tareas de los pilotos<sup>22</sup>. Se desconocen hoy en día los datos de validación de ambos estudios, que pudieran ser concluyentes para poder establecer dichas baterías de selección como modelos a desarrollar en organizaciones militares o civiles, donde se busque la eficacia y seguridad en el manejo de los RPAS.

Las funciones de un piloto RPAS son diversas y tanto en las *Job Description* como en los diferentes manuales de las organizaciones militares están generalmente definidas<sup>14</sup>. Entre ellas, podemos encontrar algunas como: reconocer y gestionar amenazas y errores, operar la aeronave dentro de sus limitaciones o las limitaciones impuestas por la regulación, completar las maniobras con eficacia y precisión, ejercer buen juicio y habilidad para el vuelo, aplicar los conocimientos aeronáuticos y mantener el control del dron en todo momento, de manera que se asegure el resultado exitoso de un procedimiento o maniobra. Pero a estas se le suman cada vez más misiones o cometidos específicos, dependiendo del área profesional en el que se incorpore su uso, como, por ejemplo, en emergencias, en las tareas de búsqueda y rescate, utilizando imágenes de alta definición y térmicas, en operaciones de vigilancia y monitorización de ríos, puentes y costas<sup>23</sup>; monitorización de los incendios en bosques<sup>24</sup>, búsqueda de objetivos terrestres en regiones desconocidas<sup>25</sup>, entre otras.

A pesar de que las misiones o tareas que el piloto de un RPAS debe desempeñar son conocidas, y sus competencias podrían inferirse de cara a especificar aún más las habilidades requeridas para el pilotaje, no hay una lista claramente establecida de variables psicológicas identificadas como críticas para la selección y el entrenamiento de los pilotos<sup>18</sup>. Un metaanálisis de la literatura acerca de la selección de pilotos militares concluyó que las aptitudes cognitivas inherentes relevantes para el desempeño del piloto incluyen inteligencia general, habilidades verbales y cuantitativas generales, destreza, velocidad de percepción y procesamiento de información, tiempo de reacción y habilidades visoespaciales<sup>26</sup>. En general, la aptitud cognitiva, el conocimiento y los rasgos de personalidad que predicen el desempeño laboral del piloto de aeronaves tripuladas también pueden predecir el desempeño laboral del piloto RPAS<sup>1</sup>. Es en este último punto, cabe destacar las variables de personalidad, donde existe cierta divergencia en cuanto a su valor predictivo. Por un lado, encontramos múltiples estudios que avalan a la estabilidad emocional y la extroversión como predictores significativos de la eficacia en el entrenamiento de los pilotos militares<sup>27</sup>, aunque las correlaciones entre dichos rasgos de personalidad y los resultados del entrenamiento de los pilotos han sido más bien modestas<sup>20</sup>. Otros sugieren que el neuroticismo (o estabilidad emocional) y la autoconciencia pueden ser predictores potenciales del rendimiento profesional de los pilotos RPAS<sup>1</sup>. Por el contrario, los estudios de la USAF no han logrado encontrar relaciones significativas consistentes entre los rasgos de los Cinco Grandes y el pilotaje de las aeronaves tripuladas<sup>28</sup> o de los RPAS<sup>5</sup>, debiéndose realizar según algunos autores mayores esfuerzos en evitar la distorsión y aumentar la fiabilidad de las pruebas de personalidad en los procesos de selección de pilotos<sup>29</sup>. En lo que sí hay un cierto consenso es que las medidas de los rasgos de personalidad no suelen estar correlacionadas o solo tienen una correlación débil con las pruebas de capacidad



cognitiva, teniendo esta combinación de variables el potencial de mejorar la predicción más allá de la que ofrece la capacidad cognitiva o la personalidad por sí solas<sup>20</sup>.

A diferencia de las pruebas de personalidad, sí que existe una amplia investigación que respalda la utilidad de las medidas cognitivas y psicomotoras, tanto para la selección en la formación de pilotos de aeronaves tripuladas<sup>30-31</sup> como en las no tripuladas<sup>5</sup>. Paullin *et al.*<sup>6</sup> encontraron variables críticas para los pilotos RPAS, como la velocidad de percepción, la orientación espacial, la facilidad numérica, la precisión del control y el juicio y la toma de decisiones. De hecho, este tipo de variables, así como las de habilidad psicomotora, son las que tradicionalmente se han incluido en los procesos de selección de pilotos, tanto de RPAS como de aeronaves tripuladas, en los procesos oficiales de evaluación o reconocimiento médico exigido para la obtención de la aptitud de vuelo del piloto.

El que se establezcan unos procedimientos de selección de pilotos RPAS más exhaustivos está cobrando una gran importancia en la actualidad, en relación con el desarrollo de investigaciones relativas a la salud mental de los pilotos de drones, donde los resultados sugieren que los operadores de drones se enfrentan a factores estresantes operacionales exigentes y emocionalmente desafiantes, que afectan negativamente su disposición psicológica y a su rendimiento<sup>32</sup>. Algunos estudios apuntan a la excesiva carga de trabajo de los pilotos RPAS<sup>14,33</sup>, al agotamiento emocional<sup>18</sup>, a la aparición de síntomas de estrés postraumático manifestados a través de conflictos existenciales y daño moral<sup>34-35</sup> y, en general, a una posible afectación a la salud mental de estos pilotos que no solo influyen en su bienestar sino que pueden ser claves de cara a la seguridad de las operaciones, por lo que parece evidente que es necesaria una investigación más rigurosa en el área de la salud mental y el bienestar de los operadores de drones militares.

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo general de este estudio será establecer un patrón de variables y aptitudes específicas que afecten a los pilotos RPAS de la Unidad Militar de Emergencias (UME). Para ello se realizará de forma exploratoria un análisis de las variables de personalidad y aptitudes cognitivas de esta población, con el objetivo de observar si estos datos concuerdan con la literatura especializada en el ámbito de la evaluación de los pilotos RPAS.

Los objetivos específicos serían los siguientes:

- OE1. Establecer un profesigramas con las aptitudes básicas a explorar en un contexto de evaluación/selección de pilotos RPAS.
- OE2. Explorar si existe correlación entre las variables cognitivas y de personalidad.
- OE3. Comparar las puntuaciones entre los pilotos expertos y el resto de la muestra, para ver si existen diferencias significativas en algunas de las variables de estudio, ya sean cognitivas o de personalidad.

## MÉTODO

### Muestra

Se ha contado con un total de 19 pilotos de aeronaves no tripuladas, destinados en las unidades de la UME localizadas en la

Base Aérea de Torrejón, de los cuales 17 eran varones y 2 mujeres. El 69% de los evaluados pertenecían a la escala de militares de Tropa y Marinería, y el 31% restante a la de suboficiales. La media de edad es de 39,89 años (DT = 6,32), el número de años medio en la UME es de 7,84 años (DT = 4,56) y la experiencia media como pilotos RPAS es de 3,95 años (DT = 2,52).

Para la elección de los candidatos se exigió que debían estar en posesión de algún curso de formación de piloto de drones, ya fuera con carácter genérico el de «Operador de sistemas aéreos no tripulados» o los de mayor actualidad, como el «Operador Tipo I de UAS Clase I, Categoría Mini o Micro».

### Medidas

*Datos sociodemográficos.* Se utilizaron unos ítems diseñados *ad hoc* en los que se preguntaba por empleo militar, sexo, edad, años destinados en la UME y años de experiencia como pilotos RPAS. Asimismo se les solicitó que eligieran entre sus compañeros a los que considerasen como expertos en el manejo de drones.

*Profesiograma:* se utilizó la propuesta de un estudio previo no publicado por el Ejército de Tierra, para una evaluación interjueces, por parte de los propios encuestados, de las aptitudes más relevantes en el pilotaje de drones, puntuando en una escala de 1 a 9, según la menor o mayor importancia valorada. La encuesta se dividía a su vez en tres subapartados: aptitudes generales (razonamiento, cálculo numérico, comprensión verbal y aptitud espacial), aptitudes específicas (rapidez perceptiva, precisión perceptiva, flexibilidad perceptiva, coordinación visomotora, resistencia a la fatiga) y, por último, características de personalidad (adaptación al cambio, iniciativa, prudencia, gestión del estrés, responsabilidad, meticulosidad, solución de problemas, gestión del tiempo y liderazgo).

*Cuestionario de Personalidad BFQ.* Basado en el modelo teórico de los Cinco Grandes (*Big Five*), el BFQ se compone de 132 ítems con modo de respuesta múltiple (tipo Likert), que miden las siguientes dimensiones: energía, afabilidad, tesón, estabilidad emocional y apertura mental; incluyendo además una escala de distorsión de respuesta. El BFQ está especialmente indicado en el campo de las organizaciones, donde las dimensiones evaluadas tienen una gran aplicabilidad y se relacionan con las actividades habituales de la vida laboral.

*Batería de Aptitudes de TEA BAT-7.* El BAT-7 es una nueva batería para la evaluación de las aptitudes que han demostrado ser más relevantes en los ámbitos escolar y profesional: aptitud verbal, aptitud espacial, atención, concentración, razonamiento, aptitud numérica, aptitud mecánica y ortografía. Adicionalmente, ofrece una puntuación sobre el estilo atencional de la persona y permite estimar los principales factores intelectuales del sistema cognitivo: factor «g» o capacidad general, inteligencia fluida e inteligencia cristalizada. La batería se compone de tres niveles o cuadernillos de dificultad creciente adecuados para diferentes tipos de población de escolares y adultos. Para la realización de esta investigación se utilizó el nivel superior, que por sus características más se adaptaba a la muestra. El tiempo aproximado de cumplimentación de todas las pruebas fue de dos horas.

**Procedimiento**

Las diferentes pruebas fueron respondidas por los participantes de manera obligatoria, en el siguiente orden: en primer lugar, completaban los datos sociodemográficos y el profesio-grama, donde asignaban una puntuación a cada una de las variables planteadas según su criterio sobre la importancia de esta para la función de piloto de drones. A continuación se comple-taba la prueba de personalidad, tras la que se establecía un descanso de quince minutos y, después, finalmente, realizar sin descanso todas las pruebas de la batería de aptitudes.

Los datos obtenidos se han analizado utilizando la apli-cación estadística IBM SPSS v.22, empleando técnicas no paramétricas al considerarse más robustas que las paramétricas y, por lo tanto, más adecuadas cuando nos encontramos con tamaños muestrales pequeños, como es el caso de este estudio.

**RESULTADOS**

En primer lugar se procedió a realizar los análisis des-criptivos de las respuestas de los participantes en las diferen-tes escalas. Se descartó la realización de pruebas de centralidad y de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, al tener un N reducido, lo que nos ha llevado a plantear el uso de técnicas no paramétricas de forma directa. En cuanto a los descriptivos de los datos sociodemográficos ya se comentaron en la descripción de la muestra. Por lo tanto, presentamos princi-palmente los obtenidos en el cuestionario en el que en formato de evaluación interjueces los encuestados valoraban las variables del profesiograma (tabla 1). Los datos se han ordenado de mayor a menor importancia para una visualización mejor de los resultados.

De las cinco variables mejor valoradas, cuatro pertenecen a características de personalidad (prudencia, responsabilidad, solución de problemas y meticulosidad) y una a aptitudes especí-ficas (rapidez perceptiva). La comprensión lectora, el liderazgo y el cálculo numérico han sido las variables peor valoradas y, por tanto, las que según la evaluación interjueces no deberían tenerse en cuenta en un hipotético procedimiento de selección estandarizado. Con estos resultados estamos más cerca de establecer un posible profesiograma con las aptitudes básicas a evaluar en los pilotos RPAS, tal y como establece el OE1.

A continuación, con el fin de estudiar si existe una correla-ción estadísticamente significativa entre las variables sociode-mográficas con los resultados obtenidos tanto en el BFQ como en el BAT-7, empleándose para ello el análisis de Correlación de Spearman. De todos los datos extraídos de la matriz de correlaciones, solo se hallaron relaciones estadísticamente sig-nificativas (sig. > .05) entre la variable «Tesón» del BFQ y el número de años en la UME ( $\rho = -.495$ , sig. = .031), siendo dicha relación inversa y moderada, lo cual indica que, a mayor número de años en el UME, menor es la puntuación obtenida en la dimensión de tesón. En el resto de variables no se encontraron relaciones estadísticamente significativas (sig. > .05), por lo que nuestro objetivo OE2 en el que queríamos observar la posible relación entre las variables cognitivas y de personalidad quedaría incompleto al no haber obtenido relaciones entre estas.

**Tabla 1.** Estadísticos descriptivos para las variables propuestas del profesiograma (N = 19)

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Prudencia	7	9	8,63	0,68
Responsabilidad	7	9	8,58	0,77
Rapidez perceptiva	7	9	8,53	0,61
Solución de problemas	6	9	8,47	0,77
Meticulosidad	7	9	8,42	0,77
Atención múltiple	6	9	8,32	0,82
Aptitud espacial	4	9	8,26	1,28
Coordinación visomotora	5	9	8,26	0,99
Precisión perceptiva	5	9	8,11	0,94
Gestión del estrés	5	9	8	1,15
Flexibilidad perceptiva	5	9	7,89	1,05
Iniciativa	5	9	7,79	1,23
Memoria topográfica	6	9	7,74	1,05
Adaptación al cambio	6	9	7,63	1,06
Razonamiento	6	9	7,58	0,84
Resistencia a la fatiga	5	9	7,47	1,26
Gestión del tiempo	5	9	7,25	1,39
Comprensión lectora	3	9	6,95	1,87
Liderazgo	5	9	6,88	1,45
Cálculo numérico	2	8	5,32	1,73

Por último, para dar cumplimiento a lo establecido en el OE3, se ha observado si existen diferencias estadísticas entre aquellos pilotos considerados como los mejores o «Expertos» (seleccionados por sus propios compañeros) frente al resto de la muestra, en las dimensiones de la BAT-7 y del BFQ. Para ello se ha calculado la prueba de U de Mann Whitney, utilizando como resultado de referencia la mediana al ser más precisa, ya que indica el valor central de las puntuaciones eliminando los extremos de los datos. Según los resultados obtenidos (tabla 2) encontramos diferencias significativas entre el grupo de expertos y el resto en las siguientes dimensiones de la BAT-7: aptitud espacial

**Tabla 2.** Resultados de U de Mann Whitney para las dimensiones del BAT-7 (N = 19)

	U de Mann-Whitney	Z	Sig.
Aptitud verbal	20,50	-1,36	0,17
Aptitud espacial	5,50	-2,75	0,01*
Atención	9,50	-2,37	0,02*
Concentración	33,00	-0,19	0,85
Razonamiento	25,00	-0,94	0,35
Aptitud numérica	33,00	-0,19	0,85
Aptitud mecánica	8,00	-2,53	0,01*
Ortografía	29,50	-0,51	0,61
Total BAT-7	14,00	-1,94	0,05
Inteligencia «g»	15,00	-1,86	0,06
Inteligencia fluida «gf»	29,00	-0,56	0,58
Inteligencia crist «gc»	25,50	-0,88	0,38

\* (sig.>.05).

( $U = 5,50$ ;  $z = -2,74$ ; sig. = .006), atención ( $U = 9,50$ ;  $z = -2,36$ ; sig. = .018), y aptitud mecánica ( $U = 8,00$ ;  $z = -2,52$ ; sig. = .011). Observando los resultados obtenidos por cada grupo en cada una de las pruebas significativas, encontramos las siguientes diferencias: en aptitud espacial (*Expertos*, Med. = 23,00; RI=5; *No expertos*, Med. = 17,00; RI = 11), en atención (*Expertos*, Med. = 45,00; RI = 11; *No expertos*, Med. = 33,50; RI = 15) y, por último, en la dimensión aptitud mecánica (*Expertos*, Med. = 24,00; RI = 4; *No expertos*, Med. = 21,00; RI = 4).

No se han encontrado, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas (sig. > .05) entre el grupo de *Expertos* y el resto de la muestra, en relación con las variables de personalidad correspondientes al BFQ.

## DISCUSIÓN

La mayor demanda de drones para misiones militares, así como para otras civiles de diferentes ámbitos, ha creado una rápida expansión de operadores de RPAS que debe ir acorde a la evolución tecnológica de este nuevo formato de capacidad aeronáutica<sup>32</sup>. El uso de herramientas e instrumentos validados para la evaluación objetiva de los candidatos en los procesos de selección y formación de pilotos RPAS, es crucial para identificar aquellos aspectos psicológicos que puedan entrañar dificultades en la capacidad de adaptación de los futuros pilotos a las demandas operativas de las aeronaves no tripuladas<sup>18</sup>.

El objetivo general de esta investigación pretendía establecer un patrón de variables de personalidad y aptitudes cognitivas que pudieran ser el germen de futuras evaluaciones de los pilotos RPAS en la UME. De los resultados obtenidos, en el profesiograma llama la atención que entre las variables valoradas como más importantes predominen las de personalidad, en detrimento de las cognitivas. Lo cual parece reforzar las conclusiones de aquellos autores que consideran que las variables de personalidad incrementan la validez de la predicción en los procesos de entrenamiento, formación y rendimiento posterior de los pilotos RPAS<sup>20</sup>. Por otro lado, cabe destacar que el que variables como la resistencia a la fatiga y la gestión del tiempo hayan sido minusvaloradas en detrimento de las demás, iría en contraposición con las investigaciones que han señalado el estrés, el agotamiento y las largas horas de trabajo, como el principal origen del malestar y deterioro de la salud mental de los pilotos<sup>33</sup>. Las causas de dicha discrepancia pueden residir en que los participantes de esta investigación desempeñan sus funciones de pilotaje RPAS con aeronaves pequeñas (categoría mini o micro), con una autonomía de vuelo muy limitada, en contraposición de los pilotos de drones tipo Predator/Reaper (UAV), de los que se han extraído los datos de las principales investigaciones sobre salud mental en este tipo de pilotos<sup>32,33,18</sup>, cuyas misiones implican un mayor número de horas en vuelo y un número elevado de misiones rutinarias o de alto impacto emocional.

Por otro lado, no se han hallado correlaciones significativas entre las diferentes variables del estudio, ya sean las de tipo demográfico, las aptitudes cognitivas o las variables de personalidad. Los resultados respecto a estas dos últimas, que formaban parte de uno de los objetivos específicos del curso, van en la línea de lo que la literatura especializada había reflejado

con anterioridad<sup>5,28</sup>, no hallándose correlaciones significativas entre estas dos dimensiones, lo que sería deseable de cara a aumentar la capacidad predictiva de los procesos de selección o evaluación de pilotos RPAS<sup>20</sup>.

Por último, quizá el hallazgo más relevante en la presente investigación, es la comprobación de diferencias significativas en tres aptitudes cognitivas (aptitud espacial, atención y aptitud mecánica) medidas con la BAT-7, entre el grupo de expertos y el resto de la muestra. El número reducido de personal participante en la investigación nos lleva a ser prudentes con la extrapolación de estos resultados a la población de pilotos RPAS, ya sean de la UME o de otras instituciones civiles o militares. Lo que sí que supone es un hilo conductor sobre el que poder seguir investigando, ya que de demostrarse que dichas aptitudes se establecen como predictoras del futuro rendimiento de los pilotos RPAS, esto podría significar el establecimiento de procedimientos de evaluación objetivos más ajustados a las necesidades reales de pilotaje.

Entre las limitaciones de esta investigación, cabe señalar, como se ha comentado con anterioridad, la reducida muestra sobre la que se ha podido realizar la evaluación, debiéndose establecer en el futuro procedimientos en los que se pueda evaluar a un mayor número de pilotos. Por otro lado, debemos tener en cuenta que los pilotos RPAS de la UME manejan aeronaves de tamaño reducido, por lo que se debe ser cauteloso a la hora de extrapolar estas conclusiones hacia pilotos de aeronaves de clase superior, con misiones de diferente dificultad, alcance y requisitos técnicos. Una posible vía de investigación futura podría ser el establecimiento de perfiles fisiográficos específicos, según cada categoría de aeronave no tripulada, entendiendo que la *Job Description* definida para cada puesto de piloto diferirá dependiendo de las diferentes misiones desempeñadas con cada tipo de RPAS. Asimismo, se debe seguir insistiendo en la investigación de las posibles variables de personalidad subyacentes en el cumplimiento de las misiones de pilotaje, ya que no solo según los expertos pueden predecir el rendimiento o afectación en la salud mental de los operadores, sino que según lo que se ha reflejado en esta investigación, los propios pilotos las consideran de las más importantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barron, L. G., Carretta, T. R. y Rose, M. R. (2016). Aptitude and trait predictors of manned and unmanned aircraft pilot job performance. *Military Psychology* 28 (2): 65-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1037/mil0000109>
2. Dillingham, G. L. (2012). *Unmanned aircraft systems: Use in the national airspace system and the role of the Department of Homeland Security* (Report No. GAO-12-889T). Washington, DC: Government Accountability Office.
3. Gertler, J. (2012). *US unmanned aerial systems* (Report No. R42136). Washington, DC: Congressional Research Service.
4. Mortimer, G. y Kravnik, I. (2012). *Drones: Calculation replaces euphoria*. *sUAS News*. Disponible en: <http://www.suasnews.com/2012/05/15684/drones-calculation-replaces-euphoria/>
5. Carretta, T. R. (2013). Predictive validity of pilot selection instruments for remotely piloted aircraft training outcome. *Aviation, Space, Environmental Medicine*, 84 (1): 47-53. Disponible en: <https://doi.org/10.3357/ASEM.3441.2013>
6. Paullin, C., Ingerick, M. J., Trippe, D. y Wasko, L. E. (2011). Identifying Best Bet Entry-Level Selection Measures for US Air Force Remotely Piloted Aircraft (RPA) Pilot and Sensor Operator (SO) Occupations. *Human Resources Research Organization*. Disponible en: <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA554209.pdf>

7. U.S. General Accountability Office. (2010). Unmanned aircraft systems: Comprehensive planning and a results-oriented training strategy are needed to support growing inventories (GAO-10-331). Washington, DC: Author.
8. Everstine, B. (2015). DOD plans 50 percent increase in RPA CAPS by 2019. *Air Force Magazine*. Disponible en: <https://www.airforcemag.com/dod-plans-50-percent-increase-in-rpa-caps-by-2019/>
9. Armour, C. y Ross, J. (2017). The Health and Well-Being of Military Drone Operators and Intelligence Analysts: A Systematic Review. *Military Psychology*, 29 (2): 83-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1037/mil0000149>
10. Keane, J. F. y Carr, S. S. (2013). A brief history of early unmanned aircraft. *Johns Hopkins APL Technical Digest* 32: 558-571. Disponible en: <https://www.jhuapl.edu/Content/techdigest/pdf/V32-N03/32-03-Keane.pdf>
11. U.S. Air Force. (2005). *The U.S. Air Force remotely piloted aircraft and unmanned aerial vehicle strategic vision*. Disponible en: <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1000&context=usafresearch>
12. Bone, E. y Bolckom, C. (2003) Unmanned aerial vehicles: Background and issues for congress. *Congressional research service report*. Library of Congress, Washington DC. 25 April. Disponible en: <http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADA467807>
13. Hijazi, A., Ferguson, C. J., Ferraro, F. R. et al. Psychological dimensions of drone warfare. *Current Psychology*, 38: 1285-1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12144-017-9684-7>
14. Shively, R. J., Hobbs, A., Lyall, B. y Rorie, C. (2015). Human performance considerations for Remotely Piloted Aircraft Systems (RPAS). *Remotely piloted aircraft systems panel (RPASP)*. Montreal, pp. 1-68. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/42708781.pdf>
15. Nullmeyer, R. y Montijo, G. (2009). Training interventions to reduce Air Force predator mishaps. *Proceedings of the 15th International Symposium on Aviation Psychology*. Dayton: OH.
16. Williams, K. W. (2004). *A Summary of Unmanned Aircraft Accident/Incident Data: Human Factors Implications*. Report No. DOT/FAA/AM-04/24. Washington, DC: FAA.
17. Kontitsis, M. P., Tsourveloudis, N. C. y Valavanis, K. P. (2003). A UAV based automated airborne surveillance system. En *11<sup>th</sup> Mediterranean Conference on Control and Automation* (Rhodes, Greece).
18. Chappelle, W., McDonald, K. y MacMillan, K. (2011). Important and critical psychological attributes of USAF MQ-1 predator and MQ-9 reaper pilots according to subject matter experts. *Wright-Patterson AFB*. Ohio: Airforce Research Laboratory.
19. García-Rodrigo, J. M. (2012). Selección de pilotos de helicópteros. En D. Donoso (eds.). *Psicología en las Fuerzas Armadas*. Madrid: Ministerio de Defensa.
20. Rose, M. R., Barron, L. G., Carretta, T. R. y Arnold, R. D. (2014). Howse WR. Early identification of unmanned aircraft pilots using measures of personality and aptitude. *International Journal of Aviation Psychology*, 24: 36-52.
21. Brusklewicz, K. T., Houston, J. S., Hazlett, S. A. y Ferstl, K. L. (2007). *Development of a selection instrument for unmanned aerial system (UAS) operators*. Minneapolis, MN: Personnel Decisions Research Institute.
22. Bailey, M. (2008). Predator pilot and sensor operator selection test batteries. Cranwell, UK: Royal Air Force College.
23. Rathinam, S., Almeida, P., Kim, Z. et al. (2007). Autonomous searching and tracking of a river using an UAV. En *American control conference ACC'07* (pp. 359-364). IEEE.
24. Casbeer, D. W., Beard, R.W., McLain, T. W, et al. (2005). Forest fire monitoring with multiple small UAVs. En *American control conference*. Proceedings of the 2005: (pp. 3530e3535). IEEE.
25. Xie, S., Ye, Z., Luo, J. y Li, H. (2012). Cooperative searching for ground targets with multiple UAVs in unknown region. *Journal of Convergence Information Technology* 7 (23).
26. Paullin, C., Katz, L., Bruskievicz, K. T. et al. (2006). Review of Aviator Selection. Technical Report 1183. *U.S. Army Research Institute for the Behavioral and Social Sciences*, Arlington, VA.
27. Campbell, J. S., Castaneda, M. y Pulos, S. (2010). Meta-analysis of personality assessments as predictors of military aviation training success. *International Journal of Aviation Psychology*, 20 (1): 92-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10508410903415872>
28. Carretta, T. R., Teachout, M. S., Ree, M. J. et al. (2014). Consistency of the relations of cognitive ability and personality traits to pilot training performance. *International Journal of Aviation Psychology*, 24 (4): 247-264. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10508414.2014.949200>
29. Williams, H. P., Carretta, T. R., Kirkendall, C. D. et al. (2014). Selection of UAS personnel (SUPER) phase I report: Identification of critical skills, abilities, and other characteristics and recommendations for test battery development. *Naval Medical Research Unit Dayton*, 15-16: 1-44.
30. Carretta, T. R. (2011). Pilot Candidate Selection Method: Still an effective predictor of US Air Force pilot training performance. *Aviation Psychology and Applied Human Factors*, 1 (1): 3-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1027/2192-0923/a00002>
31. Carretta, T. R. y Ree, M. J. (2003). Pilot selection methods. En B. H. Kantowitz (ed.) *Human factors in transportation: Principles and practices of aviation psychology*, pp. 357-396. Mahwah, NJ: Erlbaum.
32. Chappelle, W., Goodman, T., Reardon, L., Thompson, W. (2014a). An analysis of post-traumatic stress symptoms in United States Air Force drone operators. *Journal of Anxiety Disorders*, 28: 480-487. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.05.003>
33. Chappelle, W., McDonald, K., Prince, L. et al. (2014b). Assessment of Occupational Burnout in United States Air Force Predator/Reaper «Drone» Operators. *Military Psychology*, 26 (5-6): 376-385. Disponible en: <https://doi.org/10.1037/mil0000046>
34. Litz, B. T., Stein, N., Delaney, E. et al. (2009). Moral injury and moral repair in war veterans: A preliminary model and intervention strategy. *Clinical Psychology Review*, 29: 695-706. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.07.003>
35. Stein, N. R., Mills, M. A., Arditte, K., the Strong Star Consortium et al. (2012). A scheme for categorizing traumatic military events. *Behavior Modification*, 36: 787-807. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0145445512446945>

# Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola. A propósito de un caso

Villegas-Vallbona D.<sup>1</sup>, Llorente-Ballesteros M. T.<sup>2</sup>, Martínez-Galdámez M. E.<sup>3</sup>, Urquía-Grande M. L.<sup>4</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 28-34, ISSN: 1887-8571

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** las semillas de amapola, cuyo consumo solas o contenidas en ciertos alimentos es considerado seguro en España desde el punto de vista toxicológico, presentan cierta cantidad de alcaloides opiáceos que pueden originar resultados «falsos positivos» en los análisis de drogas de abuso en muestras de orina, como los realizados de forma rutinaria, entre otros colectivos, al personal de las Fuerzas Armadas. A raíz de un caso detectado en el Instituto de Toxicología de la Defensa de resultado positivo a opiáceos en una persona que reportó el consumo de un pan con semillas de amapola, se propuso realizar un estudio de esta problemática y cómo abordarla desde el punto de vista analítico. **Material y método:** se estudió en dos voluntarios cómo afectó el consumo de dicho pan, analizándose muestras de orina, tanto por métodos de cribado como de confirmación, y se apoyó en una revisión bibliográfica empleando distintas bases de datos especializadas en referencia a la interferencia del consumo de semillas de amapola con las analíticas de drogas de abuso en muestras de orina. **Resultados:** aplicando el punto de corte de 300 ng/ml recomendado por la European Workplace Drug Testing Society (EWDTS) resultaron presuntamente positivos a opiáceos el 62,5% de los análisis de cribado. En ciertas muestras, el análisis de confirmación identificó codeína por encima del límite de detección establecido en la técnica analítica. La bibliografía apoyó estos resultados. **Conclusiones:** para abordar analíticamente esta problemática se ha propuesto incrementar, en la técnica analítica de confirmación, el punto de corte de confirmación y, asimismo, como otras posibles medidas a implementar se ha planteado la detección de tebaína como biomarcador específico del consumo de semillas de amapola y/o el incremento del punto de corte hasta los 2000 ng/ml.

**PALABRAS CLAVE:** Semillas de amapola, Alcaloides opiáceos, Análisis de drogas, Orina, Falso-positivo.

## Positive for opiates in urine drug of abuse test after poppy seed consumption. A case report

### SUMMARY

**Antecedents and objectives:** Poppy seeds, whose consumption alone or contained in certain foods is considered safe in Spain from the toxicological point of view, have different amounts of opioid alkaloids that can cause «false positive» results in the analysis of drugs of abuse in urine samples, such as those routinely performed, among other groups, on Armed Forces personnel. Following a case detected at the Institute of Toxicology of the Defense of a positive result to opiates in a person who reported the consumption of a bread containing poppy seeds, it was proposed to carry out a study of this problem and how to approach it from the analytical point of view. **Material and methods:** We studied how the consumption of this bread affected to two volunteers, analyzing urine samples by both screening and confirmation methods, and was supported by a literature review using different specialized databases in reference to the interference of the consumption of poppy seeds and products containing them with the analysis of drugs of abuse in urine samples. **Results:** Using the 300 ng/ml cut-off point, 62% of the screening tests were presumably positive to opiates. In certain samples the confirmatory analysis identified codeine above the established detection limit. The literature supported these results. **Conclusions:** In order to deal with this problem analytically, it has been proposed to increase the confirmation cut-off level in the analytical confirmatory technique. In addition, the detection of thebaine as a specific biomarker for poppy seed consumption and/or the increase of the cut-off point to 2000 ng/ml has been proposed as other possible measures to be implemented.

**KEYWORDS:** Poppy seeds, Opioid alkaloids, Drug test, Urine, False-positive.

<sup>1</sup> Teniente farmacéutico. Academia Central de la Defensa. Escuela Militar de Sanidad. Madrid. España.

<sup>2</sup> Coronel farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>3</sup> Comandante farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>4</sup> Responsable Área de Cromatografía. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** María Teresa Llorente Ballesteros. Instituto de Toxicología de la Defensa. Edificio de Cuidados Mínimos (Séptima Planta). Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. España. 914 222 625. mllobal@oc.mde.es

Recibido: 30 de septiembre de 2021

Aceptado: 08 de noviembre de 2021

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100006

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la globalización ha modificado e influenciado muchas conductas y costumbres humanas, entre ellas, la alimentación. En los últimos años, la oferta en España de alimentos típicos de otros países y culturas ha aumentado considerablemente, tanto en número de productos como en disponibilidad. Uno de los alimentos en cuestión son las semillas de amapola (SA), que podemos encontrar fácilmente en tiendas de alimentación, herbolarios, supermercados y a través de plataformas genéricas de envío a domicilio. Es común encontrarlas solas o junto con otras semillas en productos de panadería y/o bollería, aunque también se pue-

den encontrar a granel, preparados para infusión o extractos, como aceite de SA.

Las SA se obtienen de la adormidera (*Papaver somniferum L.*). Los alcaloides opiáceos, responsables de los efectos narcóticos, se encuentran de forma natural en el látex de la cápsula de adormidera y por sí solas las semillas no los contienen, sin embargo, es muy habitual que se contaminen fácilmente con los mismos en la recolección, principalmente durante el proceso de cosecha<sup>(1)</sup>. Esto hace que dichos alcaloides puedan ser ingeridos por los consumidores de productos que contienen o están elaborados a base de SA.

A nivel toxicológico, el Panel de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria sobre contaminantes en la cadena alimentaria (EFSA Panel Contam) publicó en 2018 un informe científico evaluando los riesgos para la salud pública, relacionados con la presencia de alcaloides opiáceos en SA, en el que estableció una dosis aguda de referencia (ARfD) de 10 µg morfina/Kg de peso corporal<sup>1</sup>. El informe destacó que en grupos de población con niveles medios-altos de exposición alimentaria a SA consideradas de alto nivel de alcaloides se superaba la ARfD en la mayoría de grupos de edad estudiados, principalmente a causa de los alcaloides morfina y codeína. Además, consideraba de gran importancia por parte de las empresas comercializadoras seguir las recomendaciones de la Comisión Europea, sobre buenas prácticas para prevenir y reducir la cantidad de alcaloides opiáceos en SA y productos a base de las mismas<sup>2</sup>, para cumplir con el máximo de referencia acordado por los Estados miembros de la UE de 10 mg/kg de morfina en SA para consumo humano directo<sup>3</sup>. Asimismo, destacaba la necesidad de recopilar datos toxicocinéticos de alcaloides opiáceos poco estudiados como la tebaína y la oripavina.

En España, la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) emitió en 2016 un informe de su comité científico en el que se evaluó la exposición a morfina de la población española por consumo de semillas de amapola<sup>4</sup>. Este informe concluyó que, con los datos utilizados, la estimación de consumo en la población española se encontraba en ese momento por debajo de la ARfD, considerándolo por tanto seguro. El propio informe, sin embargo, hizo hincapié en la gran dificultad de obtención de datos precisos acerca del modo de consumo de estos productos, lo que generó cierta incertidumbre a las conclusiones realizadas.

En el ámbito del Ministerio de Defensa –de acuerdo al Plan General de Drogas de las Fuerzas Armadas<sup>5</sup> y a la Instrucción Técnica de 03/2019 de la Inspección General de Sanidad de la Defensa<sup>6</sup>– se considera, entre otras drogas, a los opiáceos, como drogas de abuso a investigar de forma rutinaria en muestras biológicas del personal de las Fuerzas Armadas, estableciendo un punto de corte en muestras de orina de 300 ng/ml, basado éste en las recomendaciones de la European Workplace Drug Testing Society (EWDTS)<sup>7</sup>. Los análisis presuntivos son realizados por los laboratorios de cribado de la red de farmacias militares de los Ejércitos, Armada, Órgano Central, Unidad Militar de Emergencias y Guardia Real y deben ser confirmados posteriormente en el laboratorio de referencia de drogas del Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF).

A nivel de interacción con las analíticas de drogas de abuso en muestras biológicas, numerosas citas bibliográficas avalan el hecho de que puedan obtenerse resultados falsos positivos a opiáceos tras el consumo de SA, tanto mediante técnicas de cribado basadas en enzimoimmunoensayos como en técnicas de confirmación basadas en cromatografía-espectrometría de masas. Por ello, es importante destacar que el consumo de estos productos puede suponer un desafío analítico a la hora de interpretar un resultado positivo a opiáceos.

El objetivo principal de este artículo está orientado a profundizar sobre el consumo de semillas de amapola y su interferencia en la detección de opiáceos en muestras de orina, con el fin de dimensionar el problema en el personal de las Fuerzas Armadas, planteando un caso clínico registrado en el ITOXDEF, con la premisa de buscar soluciones analíticas, a fin de resolver la interferencia causada por el consumo de las mismas y poder discriminar su ingesta respecto a un consumidor de sustancias opioides ilícitas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Caso clínico

Mujer militar que, en dos análisis en orina rutinarios realizados de forma consecutiva por el laboratorio de cribado correspondiente mediante la técnica de enzimoimmunoensayo, obtiene resultados positivos a opiáceos. En el análisis de confirmación realizado en el ITOXDEF mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (HPLC-HRMS) se detecta en ambas muestras codeína por encima del límite de detección (LD). La interesada reporta el consumo de medicamentos que no suponen ninguna interacción en la técnica analítica realizada y, asimismo, indica que es consumidora habitual de un pan de molde de una marca comercial concreta que contiene SA. Tras dos días sin consumir dicho pan se le recolecta una nueva muestra, y tras 12 días sin consumir dicho pan se le recolecta una última muestra. Ambas muestras manifiestan resultados negativos en el análisis de cribado. En la tabla 1 se recogen los resultados obtenidos en todos los análisis realizados.

### Estudio

A la vista de los resultados obtenidos en este caso se realizó una revisión bibliográfica acerca de esta problemática y se diseñó un estudio para comprobar si el consumo del mismo pan reportado en el caso real es susceptible de arrojar similares resultados en análisis rutinarios. De entre el personal de este centro se eligieron dos voluntarios sanos, un varón de 29 años y una mujer de 40 años. Éstos consumieron una y dos rebanadas de dicho pan durante cinco y siete días respectivamente. De cada uno de ellos se recogió una muestra de orina diaria entre las 9:00 y las 10:00 horas y se analizó por la técnica de cribado (enzimoimmunoensayo). Las muestras que resultaron presuntamente positivas se analizaron también por la técnica de confirmación (HPLC-HRMS). Para cada voluntario se analizó una muestra de orina el día previo al inicio del consumo, así como varios días después del último día de consumo.

**Tabla 1.** Resultados obtenidos por EMIT y HPLC-MS e interpretación de las muestras analizadas del caso clínico descrito

Muestra	Laboratorio	Fecha análisis	Técnica analítica y resultado (ng/ml opiáceos)		Interpretación
I	Cribado	22-11-2019	EMIT	393	Presunto positivo
	ITOXDEF	25-11-2019	EMIT	361	Positivo
			HPLC-HRMS	62,51 (codeína)	
II	Cribado	6-02-2020	EMIT	593	Presunto positivo
	ITOXDEF	7-02-2020	EMIT	790	Positivo
			HPLC-HRMS	129,33 (codeína)	
III	Cribado	18-02-2020	EMIT	259	Negativo
	ITOXDEF	02-03-2020	EMIT	268	Negativo
			HPLC-HRMS	14,6 (codeína)	
IV	Cribado	28-02-2020	EMIT	<LD	Negativo
	ITOXDEF	2-03-2020	EMIT	<50	Negativo
			HPLC-HRMS	<LD	

**Métodos**

Para el estudio realizado se empleó la siguiente metodología:

- **Enzimoimmunoensayo:** se emplea como técnica analítica de cribado. Permite determinar semicuantitativamente diferentes drogas de abuso en muestras de orina. Es una técnica fácilmente automatizable, relativamente rápida, con un coste asequible y que no requiere manipulación o pretratamiento de las muestras de orina. Al emitir resultados presuntivos, aquellos que resulten positivos deben ser confirmados posteriormente por otra técnica de referencia, habitualmente basada en cromatografía-espectrometría de masas.

En este caso, se empleó un Autoanalizador Siemens Dimension Xpand Plus®, que utiliza para el ensayo de drogas de abuso la tecnología de inmunoensayo por multiplicación enzimática (EMIT), basada en la competencia por los puntos de unión a anticuerpos de la droga presente en la muestra y droga añadida marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y que expresa el resultado semicuantitativo de opiáceos en unidades de ng/ml de opiáceos en orina. La especificidad del ensayo viene marcada por los reactivos comerciales de Siemens. El equipo se calibró utilizando tres niveles de concentración (300, 1000 y 2000 ng/ml) y para el control de calidad se utilizó un control negativo de 200 ng/ml y un control positivo de 2500 ng/ml. El método utilizado está validado y se estimó el límite de detección (LD) en 50 ng/ml.

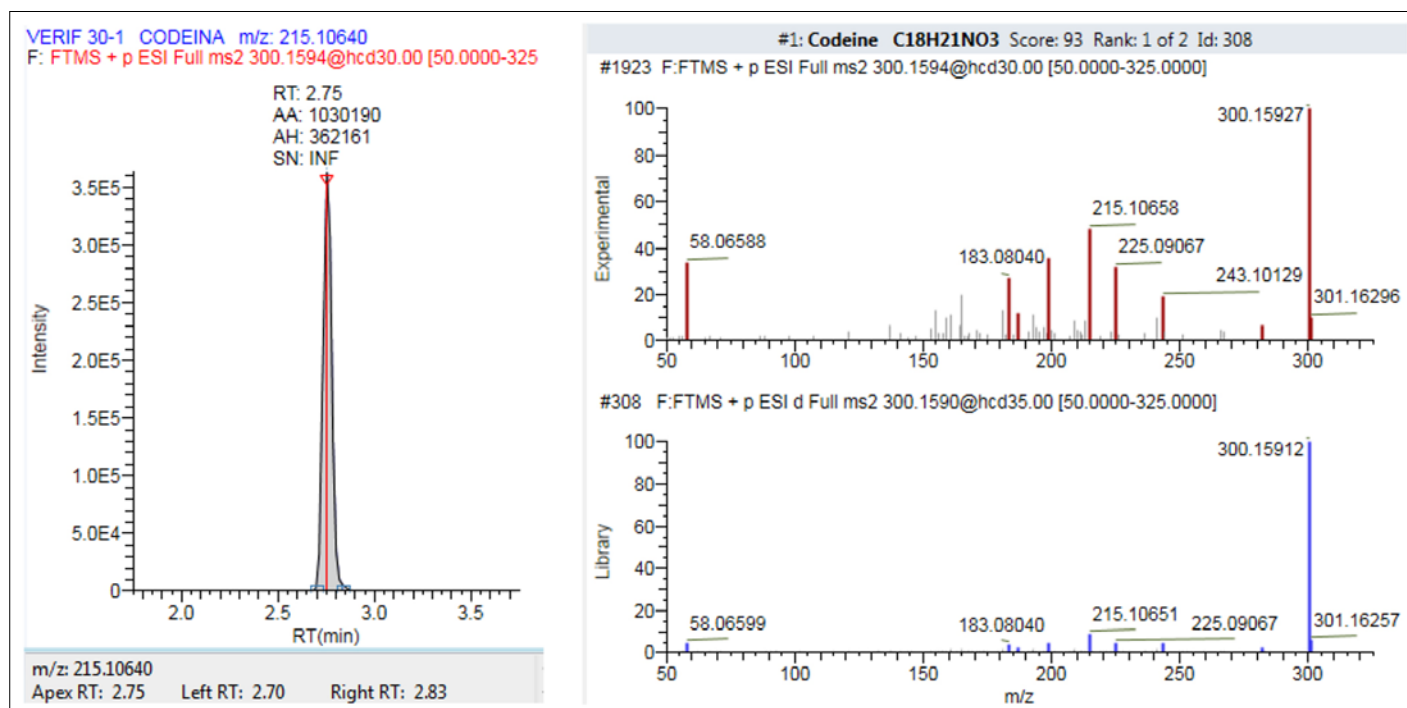
- **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia acoplada a un Espectrómetro de Masas (HPLC-HRMS):** Se emplea como técnica de confirmación y de referencia. Permite identificar cualitativa y cuantitativamente diferentes drogas de abuso en muestras de orina. Entre ellas se estudian los alcaloides opiáceos morfina, codeína y sus metabolitos 6-monoacetilmorfina (marcador del

consumo de heroína) y 6-monoacetilcodeína. Esta técnica incrementa la fiabilidad de los resultados, ya que permite separar compuestos de gran peso molecular a través del HPLC y detectar de manera selectiva fragmentos en función de su relación masa/carga (m/z), facilitando así su identificación inequívoca.

Para la detección de alcaloides opiáceos se empleó un equipo HPLC Dionex Ultimate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Thermo Q Exactive (Orbitrap®) en modo de trabajo *Full Scan-Parallel reacting monitoring* (FS-PRM). La columna utilizada fue una ACE Excel 2 µm C18-PFP 100 x 2,1 mm a una temperatura fija de 40 °C. La separación cromatográfica se realizó con un flujo en gradiente utilizando como solventes agua y acetonitrilo en una relación inicial de 95:5. En estas condiciones los alcaloides opiáceos eluyen y una vez incorporados al espectrómetro de masas son identificados a partir de la masa exacta del ion precursor, cuantificados a partir de un fragmento (ión cuantificador) y la cualificación espectral se realiza a partir de otro fragmento iónico. En la tabla 2 se recogen el tiempo de retención y los iones de interés para cada uno de los compuestos. En la figura 1 se observa, como ejemplo, el cromatograma resuelto y el espectro de masas de la codeína. Se emplearon patrones internos deuterados para confirmar la presencia de los alcaloides opiáceos en las muestras de orina aplicando un criterio de desviación inferior al 30%. Como criterio de aceptación/rechazo para las verificaciones se aplicó un *response ratio* con un coeficiente de variación ≤20%, excepto para la 6-monoacetilmorfina que se aceptó ≤25%. Para la confirmación de los iones se aplicó un criterio de aceptación/rechazo de error de masa inferior a cinco partes por millón (ppm). Para cada uno de los alcaloides y metabolitos se establecieron LD a partir de los cuales

**Tabla 2.** Tiempo de retención cromatográfico y fragmentos de interés para la identificación de alcaloides opiáceos por la técnica de HPLC-HRMS (OrbiTrap®)

Alcaloide/metabolito	Tiempo de retención (minutos)	Precursor (m/z)	Ion cuantificador (m/z)	Ion cualificador (m/z)
Morfina	1,41-1,62	286,14377	201,09050	185,05960
Codeína	2,70-2,83	300,15942	215,10640	199,07490
6-monoacetilcodeína	3,79-4,00	342,16998	225,09050	58,06580
6-monoacetilmorfina	3,01-3,11	328,15433	211,07480	193,06420



**Figura 1.** Cromatograma y espectro de masas para la identificación de codeína con la técnica de confirmación HPLC-HRMS.

se consideró positiva su identificación cualitativa. El ensayo está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) en la UNE-EN ISO/IEC 17025:2017, por la que se establecen los requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, con n.º de expediente 610/LE1261.

- Apoyo a través de una revisión de literatura científica. Para ello, se consultaron bases de datos especializadas como: MedLine, ScienceDirect, ClinicalKey, y el empleo de términos MeSH como palabras clave «poppy seed», «urine drug testing», «opiates», «thebaine» y «false positive». Se utilizó como criterio de inclusión aquellos artículos de acceso libre o a través de la biblioteca virtual del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, y que estuviesen disponibles en idioma inglés o español. Se excluyeron aquellos artículos en los que se estudió la interacción únicamente en muestras de fluido oral o plasma, y no en orina.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos para los voluntarios del estudio se muestran en la tabla 3. En el voluntario que consumió dos rebanadas diarias se obtuvieron concentraciones por la técnica de cribado (EMIT) muy superiores al punto de corte (300 ng/ml), detectándose por la técnica de confirmación (HPLC-HRMS) dos muestras positivas a codeína. En el voluntario que consumió una rebanada diaria se obtuvieron resultados tanto negativos como presuntamente positivos por EMIT, mientras que por HPLC-HRMS se detectó codeína en todas las muestras pero siempre por debajo del LD. En este segundo voluntario se destacó un resultado por EMIT superior al punto corte incluso el primer día tras finalizar el consumo.

En la revisión bibliográfica, la búsqueda con los MeSH «poppy seed» y «urine drug testing» con el operador booleano

AND arrojó un total de 17 resultados desde el año 2000. La búsqueda con los Mesh «poppy seed» y «thebaine» con el operador booleano AND arrojó un total de 27 resultados desde el año 1997. Se revisaron los resúmenes y en algunos casos, el trabajo completo. Finalmente, fueron seleccionados 10 artículos que hacían alusión a la interferencia que genera el consumo de SA o alimentos que las contienen con la determinación de opiáceos en orina en análisis de drogas de abuso en orina, la problemática interpretación de resultados en estos casos o a la posibilidad de encontrar un biomarcador específico del consumo de semillas.

## DISCUSIÓN

Tras los datos obtenidos en el caso clínico descrito como con los resultados de los dos voluntarios estudiados se evidencia que el consumo de productos a base de SA puede arrojar resultados «falsos positivos» a opiáceos en análisis de drogas de abuso en muestras de orina, principalmente cuando se aplica el punto de corte de 300 ng/ml propuesto por la EDTWS. En esta línea, la autoridad americana Substance Abuse and Mental Service Administration (SAMHSA)<sup>(8)</sup> sitúa el punto de corte en 2000 ng/ml de morfina/codeína en orina debido a un contexto sociocultural en el que el consumo de opiáceos tanto ilícitos como por prescripción médica está más extendido.

La técnica analítica más afectada en este caso es el enzimoinmunoanálisis empleado en los análisis de cribado, debido a la menor especificidad respecto a técnicas cromatográficas y la mayor susceptibilidad a interferencias<sup>9</sup>. Además, como se ha comprobado en los análisis de confirmación, el hecho de emitir el resultado positivo mediante la identificación cualitativa del compuesto a partir de un LD establecido, hace que exista la posibilidad de confirmar como consumo de drogas de abuso un consumo de SA o productos que las contienen.



**Tabla 3.** Resultados obtenidos por EMIT y HPLC-MS en muestras de orina de dos voluntarios que consumieron pan con semillas de amapola

Voluntario	Consumo	Fecha análisis	Resultado (ng/ml codeína)		Interpretación
Mujer 40 años	Antes del inicio del consumo	24/02/2020	EMIT	21	Negativo
	2 rebanadas (4º día consumo)	28/02/2020	EMIT	544	Presunto positivo
			HPLC-MS	36,77	Negativo
	2 rebanadas (5º día consumo)	02/03/2020	EMIT	542	Presunto positivo
			HPLC-MS	69,73	Positivo
	2 rebanadas (7º día consumo)	05/03/2020	EMIT	528	Presunto positivo
			HPLC-MS	54,68	Positivo
	Sin consumo	06/03/2020	EMIT	159	Negativo
			HPLC-MS	<LD	Negativo
	Sin consumo	08/03/2020	EMIT	<50	Negativo
HPLC-MS			<LD	Negativo	
Varón 29 años	Antes del inicio del consumo	04/03/2020	EMIT	19	Negativo
	1 rebanada	05/03/2020	EMIT	188	Negativo
			HPLC-MS	10,39	Negativo
	1 rebanada	06/03/2020	EMIT	287	Negativo
			HPLC-MS	10,26	Negativo
	1 rebanada	07/03/2020	EMIT	509	Presunto positivo
			HPLC-MS	29,15	Negativo
	1 rebanada	08/03/2020	EMIT	217	Negativo
			HPLC-MS	11,8	Negativo
	1 rebanada	09/03/2020	EMIT	349	Presunto positivo
			HPLC-MS	19,32	Negativo
	Sin consumo	10/03/2020	EMIT	357	Presunto positivo
			HPLC-MS	18,24	Negativo
	Sin consumo	11/03/2020	EMIT	<50	Negativo
HPLC-MS			<LD	Negativo	

Este hecho se describe en diferentes referencias bibliográficas y refuerza nuestros hallazgos<sup>10-12</sup>. En una revisión realizada por Lachemeier y colaboradores<sup>10</sup> se recopilaron las evidencias acumuladas hasta 2010 de estudios que evaluaban la influencia de la ingesta de SA o productos que las contienen en la determinación de opiáceos en muestras de orina mediante técnicas cromatográficas-espectrometría de masas. Se recogieron un total de 29 estudios en los que se determinaron concentraciones máximas de morfina superiores a 300 ng/ml e incluso varios por encima de 2000 ng/ml (véase tabla 4).

En otros estudios más recientes se ha estudiado cómo afecta el consumo de SA o diferentes productos que las contienen en la determinación de opiáceos en muestras de orina y en función del punto de corte aplicado<sup>13-15</sup>. Como es de esperar, se encontraron porcentajes más elevados de resultados positivos y con una ventana de detección más amplia cuando se aplicó el punto de corte de 300 ng/ml respecto a cuando se aplicó el punto de corte de 2000 ng/ml.

Otros estudios se centraron principalmente en la búsqueda de un biomarcador que permita discriminar un consumo de semillas respecto de otros opiáceos ilícitos. En el artículo de Casella y colaboradores<sup>16</sup>, de entre varios consumidores de diferentes productos de forma independiente, se detectó el alcaloide tebaína únicamente en el grupo que había consumido SA. En el estudio de Özbnar y colaboradores<sup>14</sup> se detectó tebaína mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas en todos los sujetos

que consumieron una pasta hecha a base de SA. En el artículo de Pearson y colaboradores<sup>17</sup> se expone que en un consumo abusivo de morfina, codeína o heroína no aparecería tebaína como metabolito en orina. Por lo tanto, se podría proponer este alcaloide como potencial biomarcador específico del consumo de SA. No obstante, debido a que la concentración de alcaloides en las semillas es variable en función de distintos factores<sup>1</sup>, la no detección de tebaína en orina no puede interpretarse como indicador fiable de que no haya existido un consumo de SA.

Con base en lo expuesto anteriormente, dado que los resultados conflictivos tanto del caso clínico como del estudio realizado cursaron con una concentración de codeína por HPLC-HRMS de 54,68-129,33 ng/ml, y con el objetivo de minimizar esta problemática, el ITOXDEF ha estudiado la posibilidad de instaurar un punto de corte de confirmación para morfina y codeína al nivel recomendado por la EWDTS (300 ng/ml), de manera que la identificación de estos alcaloides opiáceos sea siempre a partir de dicho nivel y no existan casos dudosos como los descritos anteriormente. Dado que los consumidores habituales de opiáceos ilícitos cursan normalmente con concentraciones mucho más elevadas de opiáceos en orina, esta medida no supondría una disminución de la capacidad de detectar a estos consumidores.

Ante un potencial incremento de consumo de SA y productos que los contienen, podría considerarse incrementar el punto de corte a los niveles propuestos por la SAMHSA (2000 ng/ml). Recurrir a esto reduciría enormemente la problemática de inter-

## Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola

**Tabla 4.** Evidencia revisada desde 1982 a 2006 acerca de la ingesta de semillas de amapola y/o productos que las contienen y la mayor concentración observada de morfina en muestras de orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas y/o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

Year of Study, First author, Reference	Ingested Product	Morphine Dosage*	Highest Observed Morphine Concentration (ng/mL; at Time After Ingestion if Available)
1982, Bjerver50	Seeds, cake	Different amounts (5 mg per portion)	Peak conc. at 3 hours
1985, Fritschi6	Poppy seeds	Unknown	18,000
1987, Hayes16	Seeds	Unknown	2635 at 3 hours
1987, Pettit22	Cake filling	1302 µg in 70 g cake filling	4500 at 5 hours (100% recovery of excreted morphine)
1987, Struempfer24	Poppy seed bagels	Unknown	2797 at 3 hours
1988, ElSohly14	Poppy seed cake	Unknown	860 at 12 hours
1990, Beck12	Bread	Unknown	>300
1990, ElSohly15	Poppy seed rolls & cake	Unknown	2010 at 9 hours
1990, Ketchum26	Bagels	Unknown	>1000
1990, Salerno27	Croissant	Unknown	753
1991, Selavka23	Different foods	Unknown	11,571
1992, Lo17	Curry meal	Unknown	1270
1992, Meneely18	Poppy seed cake	Unknown	8940 at 6 hours
1994, Beer94	Poppy seed cake	Unknown	>4000 ng/mL
1994, Nihira64	Bean-jam buns, poppy seeds	Unknown	7.5 at 5 hours
1995, McCutcheon28	Snack crackers	256 µg (in 115 g of cracker)	320 at 5 hours
1996, Pelders21	Seeds	Unknown	1180 at 3.5 hours
1997, Cassella13	Poppy seed muffins	Unknown	4776 at 2 hours
1997, Narcessian29	Poppy seed bagel	Unknown	446 at 2 hours
1998, Meadway51	Bread rolls, cake	Unknown	832 ng/mL
2003, Rohrig35	Bagels	Unknown	Pos. Up to 8 hours
2003, Thevis61	Cake	Unknown	10,040 at 6 hours
2003, Van Thuyne95	Herbal tea	Prepared tea: 10.4 or 31.5 µg/mL	7400 at 6 hours
2004, Andresen11	Cake, poppy seed	Unknown	Pos.
2004, Moeller19	Rolls, cake	Unknown	2079
2004, Rochholz31	Different foods	Unknown	Pos.
2005, Hill37	Poppy seeds	Unknown	13,857
2005, Trafkowski25	Cake	Unknown	772 at 4 hours†
2006, Trafkowski36	Cake	Unknown	Pos.†

\* The actual ingested morphine dosage is unknown in most cases because the ingested food was either not analyzed at all or only the poppy seed before food preparation was analyzed without considering the losses during processing (own judgment according to criteria outlined in Sproll and Lachenmeier<sup>60</sup>).

† Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

Fuente: Lachenmeier y colaboradores<sup>(10)</sup>.

ferencias, pero en el caso de consumidores reales de opiáceos ilícitos se reduciría drásticamente la ventana de detección, siendo detectados únicamente consumos abusivos que cursasen con concentraciones elevadas. A día de hoy, parece que esta medida únicamente estaría justificada en países en los que existe un modelo sociocultural de amplio uso de fármacos opioides, como por ejemplo Estados Unidos, o con una cultura gastronómica de gran consumo de SA y alimentos que las contienen, como por ejemplo Turquía.

### CONCLUSIONES

En España el consumo de SA y alimentos que las contienen se considera actualmente seguro desde un punto de vista toxi-

cológico. Sin embargo, la presencia de alcaloides opiáceos en estas semillas puede generar problemas a la hora de interpretar resultados positivos en analíticas de drogas en muestras de orina, como puede ser el contexto de los análisis rutinarios de drogas de abuso realizados al personal de las Fuerzas Armadas.

Para minimizar estas posibles interferencias se podría contemplar varias posibilidades desde el punto de vista analítico: instaurar un punto de corte de confirmación para morfina y codeína de 300 ng/ml basado en las recomendaciones de la EWDTS e incluir la tebaína como compuesto a detectar en el análisis de confirmación, por ser un potencial biomarcador específico del consumo de SA y productos que las contienen. Asimismo, otra posibilidad sería incrementar el punto de corte a los niveles propuestos por la SAMHSA (2000 ng/ml), lo que supondría minimizar las interferencias causadas por el consumo

de SA, pero también un impedimento a la hora de detectar consumos reales de opiáceos ilícitos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EFSA (2018). Panel on Contaminants in the Food Chain. Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seed. *EFSA Journal*. 22 de marzo, 16 (5): 5243, 119 pp.
2. Comisión Europea. (2014). Recomendación de la Comisión de 10 de septiembre de 2014, sobre buenas prácticas para prevenir y reducir la presencia de alcaloides opiáceos en las semillas de adormidera y los productos que contienen semillas de adormidera (2014/662/UE) [Internet]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014H0662&from=EN>
3. European Commission. (2017). Health and food safety directorate-general. Summary report of the standing committee on plants, animals food and feed held in Brussels on 25 november 2016. Ares [Internet]. (1321590). Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/system/files/2017-05/reg-com\\_toxic\\_20161125\\_sum.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2017-05/reg-com_toxic_20161125_sum.pdf)
4. Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2016). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en relación a la evaluación de la exposición a morfina de la población española por consumo de semillas de adormidera [Internet]. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Report No.: AECOSAN-2016-001. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/evaluación\\_riesgos/informes\\_comite/SEMILLAS\\_ADORMIDERA.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluación_riesgos/informes_comite/SEMILLAS_ADORMIDERA.pdf)
5. Subsecretaría de Defensa. (2020). Dirección General de Personal. III Plan General de Prevención de Drogas en las Fuerzas Armadas [Internet]. Ministerio de Defensa. Disponible en: [https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/b/o/bod\\_20200723\\_147-al.pdf](https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/b/o/bod_20200723_147-al.pdf)
6. Inspección General de Sanidad. (2019). Instrucción Técnica 03/2019 de la Inspección General de Sanidad, por la que se regula la toma de muestras y el funcionamiento de los laboratorios de análisis de drogas del Ministerio de Defensa. [Internet]. *Boletín Oficial de Defensa*. Disponible en: [intra.mdef.es/portal/contenido\\_INET\\_Active/Contenidos/Organo\\_Central/Sanidad/s080585/Documentos/INSTRUCCIONES%20TÉCNICAS%20IGESAN/IT%203\\_2019%20%20DROGAS\\_09003a9980c77011.pdf](http://portal/contenido_INET_Active/Contenidos/Organo_Central/Sanidad/s080585/Documentos/INSTRUCCIONES%20TÉCNICAS%20IGESAN/IT%203_2019%20%20DROGAS_09003a9980c77011.pdf)
7. European Workplace Drug Testing Society. (2015). *European guidelines for workplace drug testing in urine*. Version 2.0 [Internet]. Disponible en: [www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-urine-guideline-2015-11-01-v2.0.pdf](http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-urine-guideline-2015-11-01-v2.0.pdf)
8. Mandatory guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register. (2017). *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)*. Department of Health and Human Services. 23 de enero 82 (13): 7920-69.
9. Saitman, A., Park, H-D., Fitzgerald, R. L. (2014). False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *Journal of Analytical Toxicology*. Septiembre 38 (7): 387-96.
10. Lachenmeier, D. W., Sproll, C., Musshoff, F. (2010). Poppy seed foods and opiate drug testing. Where are we today? *Therapeutic Drug Monitoring*. Febrero 32 (1): 11-8.
11. Kaczorowski, M. (2008). The poppy seed defense: scientifically sound? *McGill Science Undergraduate Research Journal*. Marzo 3 (1): 40-1.
12. Smith, M. L., Nichols, D. C., Underwood, P. et al. (2014) Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. *Forensic science international*. Agosto 241: 87-90.
13. Samano, K. L., Clouette, R. E., Rowland, B. J. y Sample, R. B. (2015). Concentrations of morphine and codeine in paired oral fluid and urine specimens following ingestion of a poppy seed roll and rawop poppy seeds. *Journal of Analytical Toxicology*. Octubre 39 (8): 655-61.
14. Özbunar, E., Aydogdu, M., Döger, R. et al. (2019). Morphine concentrations in human urine following poppy seed paste consumption. *Forensic science international*. Febrero 295: 121-7.
15. Gan, C-Y, Zainuddin, Z., Noh, H. M. et al. (2019). Profiling of morphine and codeine in urine after the ingestion of curry containing poppy seed as an evidence for opiates defence in Malasya. *Forensic Science International*. Septiembre 302 (109865):1-5.
16. Casella, G., Wu, A. H., Shaw, B. R. y Hill, D. W. (1997). The analysis of thebaine in urine for the detection of poppy seed consumption. *Journal of Analytical Toxicology*. Septiembre 21 (5): 376-83.
17. Pearson, A. C, Eldrige, J., Hooten, W. M. (2015). Interpreting urine drug screen results in the context of poppy seed use. *Mayo Clinic Proceedings*. Diciembre 90 (12):1734-5.

# Posible influencia de factores no controlados en las concentraciones séricas de uracilo

Repilado-Álvarez A.<sup>1</sup>, Llorente-Ballesteros M. T.<sup>2</sup>, Hurtado-de-Mendoza J.<sup>3</sup>, Gallego-Iglesias B. M.<sup>3</sup>, López-Fernández L.<sup>4</sup>, Sánchez-López P.<sup>5</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 35-41, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** el déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad tras exposición a fluoropirimidinas (FP). La determinación de las concentraciones plasmáticas de uracilo endógeno (U) es la prueba recomendada para identificar el déficit de DPD. Sin embargo, el valor de U puede verse afectado por diversos factores. El objetivo fue determinar la concentración sérica de U en una población candidata a recibir tratamiento con FP y comprobar si su distribución era compatible con la prevalencia del déficit parcial de DPD estimada en población caucásica. **Material y métodos:** estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con FP. Para la determinación analítica se empleó un sistema Dionex Ultimate 3000 UHPLC, acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo-orbitrap híbrido Q-exactive. **Resultados:** se incluyeron 77 pacientes con una edad media de 71 años. La media y la mediana de las concentraciones séricas de U fue 30,4 y 24,0 ng/ml, respectivamente. El rango fue de 7,1 a 139,7 ng/ml. Un 79,2% de los pacientes presentó un nivel de U comprendido entre 16 y 150 ng/ml, mostrando una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con la prevalencia estimada en población caucásica (8%) ( $p$ -valor  $<0,0001$ ). El método analítico empleado tiene un coeficiente de correlación  $R^2 > 0,99$  y un límite de detección  $<0,2$  ng/ml. **Conclusiones:** es necesario llevar a cabo más estudios con un diseño dirigido a establecer las condiciones óptimas relativas al pretratamiento de las muestras a fin de evitar o minimizar la influencia de estos factores sobre los valores del analito.

**PALABRAS CLAVE:** Uracilo, Suero, Dihidropirimidina deshidrogenasa, Toxicidad, Cromatografía de líquidos, Espectrometría de masas.

## Possible influence of uncontrolled factors on serum uracil concentrations

### SUMMARY

**Background and objective:** dihydropyridine dehydrogenase (DPD) deficiency has been associated with an increased risk of toxicity after exposure to fluoropyrimidines (FP). Determination of endogenous uracil (U) plasma concentrations is the recommended test to identify DPD deficiency. However, the value of U can be affected by various factors. The objective was to determine the serum concentration of U in a population candidate to receive treatment with FP and to verify if its distribution was compatible with the prevalence of partial DPD deficiency estimated in the Caucasian population. **Material and methods:** prospective observational study in which cancer patients candidates for FP treatment were included. For the analytical determination, a Dionex Ultimate 3000 UHPLC system coupled to a Q-exactive hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer was used. **Results:** 77 patients, with a mean age of 71 years, were included. The mean and median serum U concentrations were 30.4 and 24.0 ng/ml, respectively. The range was from 7.1 to 139.7 ng/ml. 79.2% of the patients presented a U level between 16 and 150ng/ml, showing a statistically significant difference when compared to the estimated prevalence in the Caucasian population (8%) ( $p$ -value  $<0.0001$ ). The analytical method used has a correlation coefficient  $R^2 > 0.99$  and a detection limit  $<0.2$  ng/ml. **Conclusions:** it is necessary to carry out more studies with a design aimed at establishing the optimal conditions related to the pretreatment of the samples in order to avoid or minimize the influence of these factors on the analyte values.

**KEYWORDS:** Uracil, Serum, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Toxicity, Liquid chromatography, Mass spectrometry.

## INTRODUCCIÓN

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la principal enzima responsable del metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU)<sup>1</sup>, un análogo de pirimidina frecuentemente empleado en el tratamiento de diferentes tumores sólidos. La deficiencia completa o parcial de DPD aumenta el riesgo de sufrir reacciones adversas tras la exposición a 5-FU y otros tratamientos que resulten bio-transformados en este, como capecitabina, tegafur y flucitosina<sup>2</sup>.

La caracterización del genotipo es la técnica más ampliamente empleada en nuestro entorno para identificar la deficiencia de DPD, si bien es cierto que el método de referencia es la

<sup>1</sup> Teniente farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España.

<sup>2</sup> Coronel farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Madrid. España.

<sup>3</sup> Instituto de Toxicología de la Defensa-Área de Cromatografía. Madrid. España.

<sup>4</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Farmacia Hospitalaria-Laboratorio de Farmacogenética. Madrid. España

<sup>5</sup> Teniente coronel farmacéutico. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Madrid. España.

**Dirección para la correspondencia:** Adrián Repilado Álvarez. Instituto de Toxicología de la Defensa. Complejo Hospitalario Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. España. Tlf: 914222628, arepalv@mde.es

Recibido: 29 de noviembre de 2022

Aceptado: 23 de enero de 2023

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100007

determinación de la actividad de esta enzima en células mononucleares de sangre periférica. Además de estas estrategias, se han propuesto otras opciones analíticas dirigidas a prevenir la toxicidad asociada al tratamiento con fluoropirimidinas (FP)<sup>3</sup>. Entre las más aceptadas se encuentra la prueba fenotípica que consiste en la determinación de las concentraciones séricas o plasmáticas de uracilo (U), sustrato endógeno de la DPD. En mayo de 2020, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta en la que estableció el rango de concentraciones plasmáticas de U endógeno [16-150 ng/ml] compatible con un déficit parcial de esta enzima<sup>4</sup>.

La idoneidad de la determinación de las concentraciones de U para prevenir el riesgo de toxicidad severa ha sido puesta en duda recientemente alegando la influencia de diferentes factores, fundamentalmente asociados a la etapa preanalítica<sup>5</sup>.

El Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF) es el órgano técnico superior en el ámbito toxicológico de las Fuerzas Armadas. Entre sus misiones principales se encuentra la investigación, que se sustenta en su personal especializado, un avanzado equipamiento tecnológico y la competencia técnica para realizar las determinaciones de alrededor de 200 parámetros acreditados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). Estas capacidades permiten al ITOXDEF involucrarse en diferentes proyectos de investigación relacionados con la toxicología.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la concentración sérica de U endógeno en una población candidata a recibir tratamiento con FP y comprobar si su distribución es compatible con la prevalencia del déficit parcial de DPD estimada en población caucásica (3-8%). En caso de no resultar compatible se pretende realizar una revisión de la evidencia relativa a los posibles factores que pueden influir en la determinación de este analito.

## MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con FP. El estudio se llevó a cabo en un único centro hospitalario de tercer nivel entre los meses de octubre de 2021 y mayo de 2022. Las variables recogidas fueron sexo, edad, tipo de cáncer y concentraciones séricas de U en dicha población.

Para esta determinación, previamente al inicio del tratamiento con FP, se tomó sangre en tubos de extracción con gel separador. Tras la centrifugación las muestras fueron congeladas a una temperatura de -80 °C.

Para la determinación de U se empleó un sistema Dionex Ultimate 3000 UHPLC acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo-orbitrap híbrido Q-exactive, mediante una fuente de ionización electrospray (ESI) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). El método analítico desarrollado en el ITOXDEF se recoge en la tabla 2.

La proporción de pacientes de la muestra con una concentración sérica de U comprendida entre 16 ng/ml y 150 ng/ml se comparó con la proporción poblacional preespecificada de pacientes con deficiencia parcial de DPD, tomando como valor de hipótesis una prevalencia del 8% por ser el límite superior del intervalo referenciado en la alerta emitida por la AEMPS para población caucásica (3-8%).

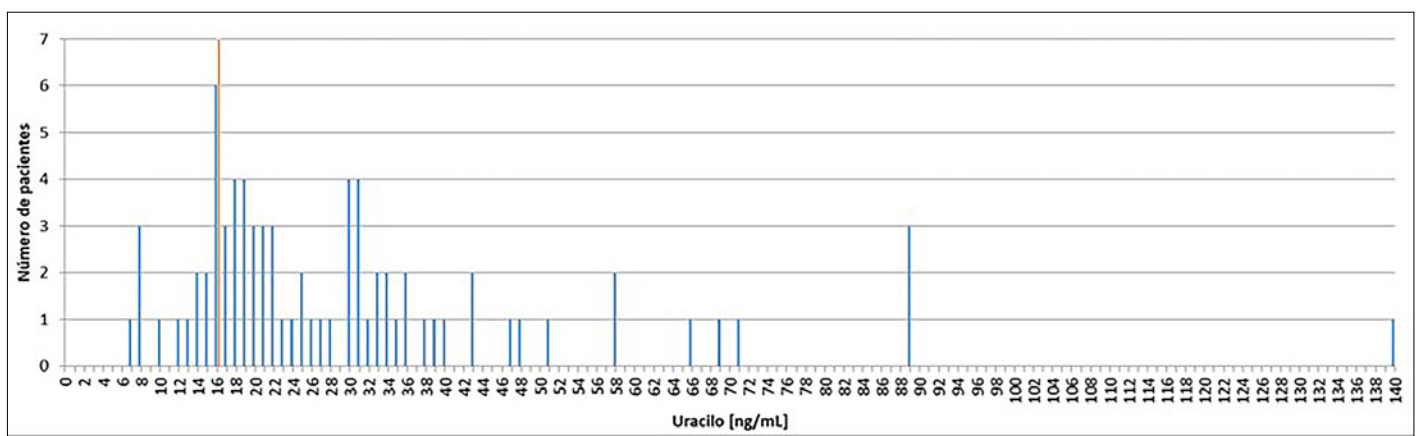
Para la realización de este test de hipótesis se aplicó una prueba-z empleando la herramienta online MedCalc Software Ltd. Test for one proportion calculator [disponible en [https://www.medcalc.org/calc/test\\_one\\_proportion.php](https://www.medcalc.org/calc/test_one_proportion.php)].

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics v25.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron 77 pacientes. La mediana de edad fue 71 años (IQR 58,2-79,3) y 44 eran hombres (57,1%). Los tipos de cáncer más frecuentes fueron: colon (23; 29,9%), recto (16; 20,8%) y colorrectal (11; 11,7%). La concentración media de U fue de 30,4 ng/ml (IC 95% 25,0-35,0) (véase tabla 1). La distribución de la serie completa se muestra en la figura 1.

Un total de 61 pacientes (79,2% [IC 95% 68,4-87, 6%]) presentaron una concentración de U en el intervalo 16-150 ng/ml y solo 16 (20,8% [IC 95% 12,4-31, 6%]) presentaron un valor de U por debajo de 16 ng/ml. En nuestra muestra (n = 77), al comparar la proporción de pacientes con una concentración de U compatible con deficiencia parcial de DPD (79,2%) con la proporción preespecificada (8%), el estadístico z fue 23,030 y el p-valor <0,0001, rechazando así la hipótesis de que la preva-



**Figura 1.** Histograma de frecuencias de los niveles séricos de uracilo en la población estudiada. La línea roja vertical indica el valor establecido como punto de corte para la detección del déficit enzimático de dihidropirimidina deshidrogenasa (16 ng/ml).

**Tabla 1.** Distribución de las concentraciones séricas de uracilo

Número de pacientes = 77	Concentración sérica de uracilo (ng/mL)
Media	30,4
Mediana	24,0
Q1-Q3	17,0-34,5
Valor mínimo	7,1
Valor máximo	139,7

lencia observada en nuestra muestra sería *igual* a la descrita en población caucásica.

En lo que respecta al método analítico, el coeficiente de correlación  $R^2$  fue mayor de 0,99 y el límite de detección inferior a 0,2 ng/ml.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos unas concentraciones séricas de U notablemente superiores a otras publicadas por grupos que emplearon LC-MS/MS con diferentes equipos, condiciones de ensayo y métodos de preparación de las muestras<sup>5,8,16</sup> (véase tabla 2). El método analítico desarrollado por el ITOXDEF es rápido, sensible y muestra una buena linealidad, precisión y exactitud en el rango de concentración validado.

De acuerdo con los resultados presentados, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes con niveles de U compatibles con una deficiencia parcial de DPD observada en nuestra muestra y la prevalencia de esta alteración descrita para población caucásica. Teniendo en cuenta la validez de los resultados arrojados por la técnica empleada en nuestro estudio, parece que esta diferencia puede deberse a la posible influencia de factores relativos al tratamiento preanalítico que no fueron controlados en nuestro estudio (matriz empleada, tiempo hasta centrifugación, temperatura de conservación, hora de extracción, condición de ayuno). Si bien es cierto que no se puede descartar que las condiciones del método analítico (equipo, columna, iones y patrón interno, entre otras), también puedan influir en la determinación.

### Matriz y anticoagulante

Cabe destacar que la determinación del U endógeno se realizó en muestras de suero y no de plasma. Se escogió esta matriz por ser el tipo de muestra empleado en el estudio de Meulendijks *et al.* que resultó fundamental para establecer el punto de corte de U endógeno en 16 ng/ml<sup>11</sup>. Sin embargo, la *Haute Autorité de santé* (HAS) francesa recomendó en 2018 que la determinación se llevara a cabo partiendo de sangre venosa extraída en tubos con anticoagulante sin gel separador, es decir, en plasma. Entre los anticoagulantes más frecuentemente empleados se encuentra la heparina de litio y el EDTA. Un estudio reciente observó que los niveles plasmáticos de U tendían a ser superiores en las muestras anticoaguladas con EDTA y lo atribuyó a la posible influencia del pH en la estabilidad del analito<sup>17</sup>.

La determinación de los niveles séricos estaría libre de la influencia de este condicionante. Además, el hecho de que otros

estudios llevados a cabo con muestras de plasma (véase tabla 2) obtuvieran resultados similares a los del trabajo de Meulendijks *et al.* sugiere que el tipo de muestra probablemente influya en el resultado, pero no justifica por sí solo la divergencia observada en nuestra población de estudio. Por otro lado, se desconoce si el gel separador del tubo de extracción puede influir en la determinación.

### Temperatura y tiempo hasta la centrifugación

En lo que respecta a la posible influencia del tiempo transcurrido desde la toma de la muestra hasta su centrifugación, Remaud *et al.*<sup>18</sup> ya publicaron en el 2005 que los niveles de U endógeno de voluntarios sanos se incrementaban conforme aumentaba el tiempo transcurrido desde la extracción de la sangre hasta su centrifugación. Publicaciones posteriores incluyeron en su metodología la necesidad de centrifugar inmediatamente las muestras a fin de minimizar este efecto<sup>19</sup>. Coudoré *et al.*<sup>8</sup> cifraron en  $27,2 \pm 15,1\%$ ,  $163,0 \pm 26,8\%$  y  $169,0 \pm 9,1\%$  las variaciones medias en los niveles de U, cuando el tiempo transcurrido a temperatura ambiente, desde la extracción hasta el centrifugado de las muestras, era de 2 h, 5 h y 24 h, respectivamente. Otros autores estimaron que el incremento a las 6 h era de  $21,2 \pm 2,1\%$ <sup>16</sup>. Esta tendencia, aunque en menor medida, también se observó cuando la conservación de las muestras se realizaba a una temperatura de entre 2 y 8 °C. Jacobs *et al.* concluyeron que, a esta temperatura, el tiempo máximo de conservación no debía superar las 4 h, debiendo evitar en todo caso la conservación a temperatura ambiente. En base a este y otros estudios la HAS recomendó llevar a cabo la centrifugación de la sangre en los 90 primeros minutos para muestras procesadas a temperatura ambiente y 4 h para aquellas refrigeradas<sup>20</sup>. Más recientemente se ha concluido que el tiempo transcurrido hasta la centrifugación no debería ser superior a 1 h y el envío de muestras y su conservación debería hacerse en condiciones de refrigeración con la finalidad de asegurar la fiabilidad en la determinación<sup>17</sup>.

Las muestras analizadas en nuestro centro no se enviaban refrigeradas ni tampoco se estableció con anterioridad un tiempo máximo hasta la centrifugación. Este hecho contribuiría a explicar, en parte, el incremento en las concentraciones de U. Coudoré *et al.* atribuyen este hecho a la liberación de U desde el DNA y la albúmina y a la degradación de las pirimidinas<sup>8</sup>. Otra posible explicación sería la conversión de uridina en U, reacción catalizada por la uridina fosforilasa<sup>21</sup>. Los niveles de uridina han sido relacionados con la actividad de la DPD<sup>22</sup>. Por otro lado, la uridina fosforilasa se encuentra elevada en pacientes con tumores sólidos<sup>23,24</sup> lo que podría hacer que la variación en los niveles de U debido a la actividad enzimática de la uridina fosforilasa fuera mayor en este tipo de pacientes. En este sentido sería interesante comprobar la evolución de uridina y U en diferentes condiciones de conservación. Otro punto interesante es evaluar si estrategias como la implementada por Büchel *et al.*<sup>7</sup> y Sistonen *et al.*<sup>9</sup>, consistentes en mantener en hielo durante un tiempo la sangre recién extraída, tiene un efecto beneficioso en el mantenimiento de los valores del analito.

**Tabla 2.** Resultados y condiciones de ensayo en estudios publicados que emplearon como método analítico LC-MS/MS

ETAPA PREANALÍTICA							
Matriz	Población	Anticoagulante	Ayuno	Hora de extracción	T. máx. hasta centrifugación	Centrifugación	Congelación
P	123 vol. sanos asiáticos	Heparina	SI	8am-9am	N.E.	N.E.	T <sup>a</sup> -30 °C t: N.E.
P	10 pac. en tto. con 5-FU	Heparina de litio	N.E.	N.E.	5 min. mantenida en hielo t: N.E.	T <sup>a</sup> N.E. t: 10 min. F: 3.000 g	T <sup>a</sup> -20 °C t: N.E.
P	26 pac.	EDTA	SI	8am-10am	<30min.	T <sup>a</sup> 4 °C t: 10 min F: 3.200 g	T <sup>a</sup> -20 °C t: N.E.
P	320 vol. y 28 pac.	Heparina de litio	N.E.	7am- 9am 11am-1.30pm	Mantenida en hielo t: <1h	T <sup>a</sup> N.E. t: 10 min. F: 3.300 g	T <sup>a</sup> -20 °C t: N.E.
P	60 pac.	EDTA	SI (8h)	8am-9am	Inmediata	N.E.	T <sup>a</sup> -70 °C t: N.E.
S	550 pac.	-	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
P	40 pac.	EDTA	N.E.	8am-11.30am	Inmediata	N.E.	T <sup>a</sup> -70 °C t: N.E.
P	64 pac.	Heparina	N.E.	N.E.	<1,5h	T <sup>a</sup> 4 °C t: N.E. F: N.E.	T <sup>a</sup> -20°C t: N.E.
P	526 pac.	Heparina, sin gel separador	N.E.	N.E.	< 1,5h a T <sup>a</sup> ambiente o < 4h a 4 °C	T <sup>a</sup> 4°C t: 10 min. F: 3.200 g	T <sup>a</sup> -20°C t: N.E.
P	37 pac.	Heparina sódica	N.E.	N.E.	t: N.E. T <sup>a</sup> 4°C	T <sup>a</sup> N.E. t: 10 min. F: 2.000 g	T <sup>a</sup> -80 °C t: N.E.
S	77 pac	- (con gel separador)	N.E.	N.E.	N.E.	T <sup>a</sup> ambiente. t: 5 min. F: 3.500 g	T <sup>a</sup> -80 °C t: N.E.

P: plasma; S: suero; Pac.: pacientes; Vol.: voluntarios; N.E.: no especificado; T<sup>a</sup>: temperatura; t: tiempo; F: fuerza g; PP: precipitación proteica; EX: extracción;

Possible influence of uncontrolled factors on the concentrations of uracil in serum

ETAPA ANALÍTICA					C. uracilo [ng/ml]	Ref.
Preparación muestras	Equipo	Columna	Ion [m/z]	Patrón interno		
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX:</b> Isopropanol-acetato de etilo (15/85 v/v) <b>EV:</b> 45 °C 15', N <sub>2</sub> <b>R:</b> metanol 10%	API 3000 TQ	Amide C <sub>16</sub> (150 x 4.6 mm)	[M+H] <sup>+</sup> : 110,8 42,1	5-BU 5-FU	Media: 20,1±9,2 Mediana: 18,7 Rango: 7,6-60,5	Jiang <i>et al.</i> 2002 <sup>6</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX<sub>1</sub>:</b> Acetato de etilo-2-propanol (10:1 v/v) <b>EV:</b> N <sub>2</sub> (40 °C) <b>EX<sub>2</sub>:</b> fase orgánica <b>R:</b> Ac. Fórmico 0,1% +sonicación Centrifugación	4000 QTRAP	Atlantis dC18 (2,1 x 150 mm, 3 μm) conectado a Atlantis dC18 (2.1x10 mm, 3μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113 70.00	U-2- <sup>13</sup> C UH <sub>2</sub> - <sup>13</sup> C <sub>4</sub> <sup>15</sup> N <sub>2</sub> 5-FU- <sup>15</sup> N <sub>2</sub>	Rango: 7,8-29,1* *antes de la infusión	Büchel <i>et al.</i> 2012 <sup>7</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX:</b> Isopropanol-acetato de etilo (15/85 v/v) <b>EV:</b> sistema de vacío <b>R:</b> Ac. acético 0,5% +vortex Centrifugación	Acquity TQD	Acquity BEH C18 (100 x 2.1 mm, 1,7 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 112.82 70.05 <sup>†</sup> /95.90 <sup>†</sup>	U-Br	Media: 9,7±7,7 Mediana:8,4 Rango:0,6-43,3	Coudoré <i>et al.</i> 2012 <sup>8</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX<sub>1</sub>:</b> Acetato de etilo-2-propanol (10:1 v/v) <b>EV:</b> N <sub>2</sub> (40 °C) <b>EX<sub>2</sub>:</b> fase orgánica <b>R:</b> Ac. Fórmico 0,1% +sonicación Centrifugación	4000 QTRAP	Atlantis dC18 (2,1 x 150 mm, 3 μm) conectado a Atlantis dC18 (2.1x10 mm, 3 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113 70.00	U-2- <sup>13</sup> C	<u>Voluntarios sanos:</u> Media: 14,6 Rango: 3,4- 62,8 <u>Pacientes:</u> Media: 15,7 Rango: 7,8- 34,7	Sistonen <i>et al.</i> 2014 <sup>9</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX:</b> Isopropanol-acetato de etilo (15/85 v/v) <b>EV:</b> tubo de vacío 60 °C <b>R:</b> Agua ultrapura Centrifugación	TSQ Quantum Access	Acquity C18 (150 × 2,6 mm, 1,7 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113 70.00 <sup>†</sup> /40 <sup>†</sup> /96 <sup>†</sup>	5-FU	Media: 15,2 Rango: 4,5-1093,0	Galarza <i>et al.</i> 2016 <sup>10</sup>
<b>PP:</b> metanol/acetanitrilo (50:50) Centrifugación 10', 14.000 g <b>EV:</b> corriente de N <sub>2</sub> (40°C) <b>R:</b> Ac. Fórmico 0,1%+vortex Centrifugación	QTRAP 5500 TQ	Acquity HSS T3 (150 × 2.1 mm, 1,8 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 110,9 42,0	U- <sup>15</sup> N <sub>2</sub> UH <sub>2</sub> - <sup>13</sup> C <sub>4</sub> <sup>15</sup> N <sub>2</sub>	Media: NE Rango: 3,2-38,3 P <sub>1-91</sub> [ $<13,0$ ] n=500/550 P <sub>92-94</sub> [13,0-13,8] n=16/550 P <sub>95-97</sub> [13,9-16,0] n=17/550 P <sub>98-100</sub> [ $>16,0$ ] n=17/550	Meulendijks <i>et al.</i> 2017 <sup>11</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX:</b> Isopropanol-acetato de etilo (15/85 v/v) <b>EV:</b> tubo de vacío 60 °C <b>R:</b> Agua ultrapura	TSQ Quantum Access	Hypercarb (150 × 3 mm, 5 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113 70.00 <sup>†</sup> /40 <sup>†</sup> /96 <sup>†</sup>	5-FU	Media: 11,7 Rango: 5,3-26,2	Neto <i>et al.</i> 2018 <sup>12</sup>
Tubo con filtro 0,45μm + plasma + isopropanol + acetonitrilo/ác. fórmico (1%) Mezclado Filtración a vacío Extracto diluido en agua	LCMS-8060 TQ	Hypercarb, (150 x 2,1 mm, 3 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113,1 70.1 <sup>*</sup>	U- <sup>15</sup> N <sub>2</sub> UH <sub>2</sub> - <sup>13</sup> C <sub>4</sub> - <sup>15</sup> N <sub>2</sub>	Rango: 4,9-36,6 (n=63)	Robin <i>et al.</i> 2020 <sup>13</sup>
<b>PP:</b> Sulfato de amonio <b>EX<sub>1</sub>:</b> Acetato de etilo-2-propanol (85/15, v/v) <b>EV:</b> N <sub>2</sub> (40 °C) <b>R:</b> Ac. acético 0,5% Centrifugación	4500QTRAPMD	Cortecs T3 (C18) 2.5 mm (100 x 2.1 mm, 2,5 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 112.95 70.00 <sup>†</sup> /95.90 <sup>†</sup>	U- <sup>13</sup> C <sup>15</sup> N <sub>2</sub> UH <sub>2</sub> - <sup>13</sup> C <sup>15</sup> N <sub>2</sub>	Mediana: 10,6 Q1-Q3: 8,4-13,8 Rango:3,9-81,6	Tafzi <i>et al.</i> 2020 <sup>14</sup>
<b>PP:</b> ZnSO <sub>4</sub> + acetonitrilo/metanol (95/5, v/v) <b>EX<sub>1</sub>:</b> Ac acético y acetato de etilo/ alcohol isopropílico <b>EV:</b> concentrador de vacío 50 °C <b>R:</b> ác. acético/ác. fórmico/agua (0,25/0,05/99,7, v/v/v)	6460 TQ (Agilent)	Luna PFP (2) (150 × 2 mm, 3 μm) conectado a PFP (2) (4 × 2.0 mm, 3 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113,1 53,1/68,1	U marcado con isótopos estables (N.E.)	Media: 10,7 Q1-Q3: 9,1-11,9 Rango: 7,2-20,7	Burns <i>et al.</i> 2021 <sup>15</sup>
<b>PP:</b> metanol + agitación + ultrasonidos 5'. <b>Centrifugación</b> 14.100 g, 10'. <b>Eliminación de fosfolípidos</b> en cartucho Phree (Phenomenex) <b>Secuadad:</b> N <sub>2</sub> (40 °C) <b>R:</b> agua tipo I	Cuadrupolo-orbitrap híbrido Q-exactive	Hypercarb (50 × 4,6 mm, 6 μm) conectado a columna Pinacle DB AQ C18 (30 x 2,1 mm, 3 μm)	[M+H] <sup>+</sup> : 113.03455 70.02935/96,00832 <sup>*</sup>	U-2- <sup>13</sup> C	Media: 30,4 Mediana: 24,0 Q1-Q3: 17,0-34,5 Rango: 7,1-139,7	ITOXDEF 2022

EV: evaporación; R: reconstitución; TQ: triple cuadrupolo; \*: Ion de cuantificación; †: Ion de confirmación.



### Condición de ayuno y ritmo circadiano

La influencia de la ingesta de alimentos en los niveles de U ha sido testada en 16 voluntarios sanos, observando que tras el consumo de alimentos se produce una disminución del U plasmático en comparación con las determinaciones en un estado de ayuno<sup>25</sup>. Además, parece que, independientemente del estado alimentado o ayunado, se produce una reducción paulatina entre las 08:00h y las 13:00h. Esta observación es coherente con los resultados del trabajo de Jacobs *et al.*<sup>26</sup>, quienes analizaron el ritmo circadiano del U observando un pico de  $12,21 \pm 0,75$  ng/ml a las 05:00 h mientras que el valle se situaría a las 17:00 h con un valor medio de  $8,78 \pm 0,49$  ng/ml.

La condición de ayuno y la hora de extracción han sido definidas con anterioridad en diferentes investigaciones (véase tabla 2), pero no en nuestro estudio. No obstante, las variaciones producidas por estos factores no parecen influir de una forma tan significativa como para poder explicar, por sí solos, los elevados valores de U determinados en nuestra población de estudio.

### Congelación

En relación a la congelación del plasma, parece existir una evidencia sólida que avala el empleo de esta técnica de conservación hasta el momento de realizar la determinación<sup>6,7,16,17,26,27</sup>. En este sentido, una recomendación de la HAS fue la de congelar inmediatamente el plasma obtenido y conservar la cadena de frío hasta el momento del ensayo. Teniendo en cuenta la duración de nuestro estudio y la temperatura de conservación ( $-80$  °C), no parece razonable que la congelación de las muestras haya podido afectar de forma notoria a los valores de U.

No se ha encontrado en la bibliografía un documento en el que se concreten las condiciones en las que debe realizarse esta prueba de fenotipo antes de iniciar un tratamiento con FP. En este sentido, es importante advertir sobre las consecuencias para el paciente derivadas de la emisión de un resultado con un valor de U distorsionado. Teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en la alerta sanitaria emitida por la AEMPS, en caso de superar los 16 ng/ml se iniciaría un tratamiento con dosis reducidas y en caso de superar los 150 ng/ml no se iniciaría el tratamiento con estos principios activos lo que, en ambos casos, tendría una repercusión negativa en los resultados clínicos de la quimioterapia.

### CONCLUSIONES

Nuestro trabajo sugiere que es necesario llevar a cabo más estudios con un diseño dirigido a establecer las condiciones óptimas relativas al pretratamiento de las muestras a fin de evitar o minimizar la influencia de estos factores sobre los valores del analito. Solo cuando se tenga la certeza de que las condiciones fijadas aseguran la fiabilidad y exactitud de la determinación se podrá establecer el umbral de U que permita identificar correctamente a los pacientes que presenten una deficiencia de DPD y que, por tanto, sean susceptibles de sufrir toxicidad asociada al tratamiento con FP.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Van Kuilenburg, A. B. P. (2004). Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. Mayo 40 (7): 939-50.
2. Lorient, M. A., Ciccolini, J., Thomas, F. *et al.* (2018). Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO- Unicancer and RNPgX networks. *Bull Cancer*. Abril 105 (4): 397-407.
3. Knikman, J. E., Gelderblom, H., Beijnen, J. H. *et al.* (2021). Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther*. Marzo 109 (3): 591-604.
4. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. [Consulta: 2022 octubre 2026]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-des-hidrogenasa/>
5. With, M. de, Knikman, J., Man, F. M. de *et al.* (2022). Dihydropyrimidine Dehydrogenase Phenotyping Using Pretreatment Uracil: A Note of Caution Based on a Large Prospective Clinical Study. *Clin Pharmacol Ther*. Julio 112 (1): 62-8.
6. Jiang, H., Jiang, J., Hu, P. y Hu, Y. (2002). Measurement of endogenous uracil and dihydrouracil in plasma and urine of normal subjects by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Marzo 25; 769 (1):169-76.
7. Büchel, B., Rhyn, P., Schürch, S. *et al.* (2013). LC-MS/MS method for simultaneous analysis of uracil, 5,6-dihydrouracil, 5-fluorouracil and 5-fluoro-5,6-dihydrouracil in human plasma for therapeutic drug monitoring and toxicity prediction in cancer patients. *Biomed Chromatogr*. Junio 27 (1): 7-16.
8. Coudoré, F., Roche, D., Lefeuvre, S. *et al.* (Validation of an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method for quantifying uracil and 5,6-dihydrouracil in human plasma. *J Chromatogr Sci*. Diciembre 50 (10): 877-84.
9. Sistonen, J., Büchel, B., Froehlich, T. K. *et al.* (2014). Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil:uracil ratio. *Pharmacogenomics*. Septiembre 15 (13): 1653-66.
10. Galarza, A. F. A., Linden, R., Antunes, M. V. *et al.* (2016). Endogenous plasma and salivary uracil to dihydrouracil ratios and DPYD genotyping as predictors of severe fluoropyrimidine toxicity in patients with gastrointestinal malignancies. *Clin Biochem*. Noviembre 49 (16-17): 1221-6.
11. Meulendijks, D., Henricks, L. M., Jacobs, B. A. W. *et al.* (2017). Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. Mayo 116 (11): 1415-24.
12. Neto, O. V., Raymundo, S., Franzoi, M. A. *et al.* (2018). DPD functional tests in plasma, fresh saliva and dried saliva samples as predictors of 5-fluorouracil exposure and occurrence of drug-related severe toxicity. *Clinical Biochemistry*. Junio 1; 56: 18-25.
13. Robin, T., Saint-Marcoux, F., Toinon, D. *et al.* (2020). Automatic quantification of uracil and dihydrouracil in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Abril 1; 1142:122038.
14. Tafzi, N., Woillard, J. B., Fleytoux, A. *et al.* (2020). Phenotyping of Uracil and 5-Fluorouracil Metabolism Using LC-MS/MS for Prevention of Toxicity and Dose Adjustment of Fluoropyrimidines. *Ther Drug Monit*. Agosto 42 (4): 540-7.
15. Burns, K. E., Chavani, O., Jeong, S. H. *et al.* (2021). Comparison of a thymine challenge test and endogenous uracil-dihydrouracil levels for assessment of fluoropyrimidine toxicity risk. *Cancer Chemother Pharmacol*. Mayo; 87 (5): 711-6.
16. Jacobs, B. A. W., Rosing, H., Vries, N. de, Meulendijks, D. *et al.* (2016). Development and validation of a rapid and sensitive UPLC-MS/MS method for determination of uracil and dihydrouracil in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. Julio 15; 126 :75-82.
17. Maillard, M., Launay, M., Royer, B. *et al.* (2022). Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Clin Pharmacol*. Septiembre 14.
18. Rемаud, G., Boisdron-Celle, M., Hameline, C. *et al.* (2005). An accurate dihydrouracil/uracil determination using improved high performance liquid chromatography method for preventing fluoropyrimidines-related toxicity in clinical practice. *Journal of Chromatography B*. Septiembre 5; 823 (2): 98-107.

## Possible influence of uncontrolled factors on uracil concentrations in serum

19. Déporte, R., Amiand, M., Moreau, A. *et al.* (2006). High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Abril 13; 834 (1-2):170-7.
20. HAS (French National Authority for Health-Haute Autorité de santé). Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency to decrease the risk of severe toxicities related to fluoropyrimidines (5-fluorouracil or capecitabine). ISBN number: 978-2-37219-416-7 [Internet]. [Consulta: 26 octubre 2022]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/inahta\\_brief\\_dpd\\_5fu.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/inahta_brief_dpd_5fu.pdf)
21. Cao, D. y Pizzorno, G. (2004). Uridine phosphorylase: an important enzyme in pyrimidine metabolism and fluoropyrimidine activation. *Drugs Today (Barc)*. Mayo; 40(5):431-43.
22. Kang, J., Kim, A. H., Jeon, I. *et al.* (2022). Endogenous metabolic markers for predicting the activity of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Clin Transl Sci.* Mayo; 15 (5):1104-11.
23. Liu, M., Cao, D., Russell, R. *et al.* (1998). Expression, characterization, and detection of human uridine phosphorylase and identification of variant uridine phosphorylase activity in selected human tumors. *Cancer Res.* Diciembre 1; 58 (23): 5418-24.
24. Wang, J., Xu, S., Lv, W. *et al.* (2020). Uridine phosphorylase 1 is a novel immune-related target and predicts worse survival in brain glioma. *Cancer Med.* Junio 24; 9 (16): 5940-7.
25. Henricks, L. M., Jacobs, B. A. W, Meulendijks, D. *et al.* (2018). Food-effect study on uracil and dihydrouracil plasma levels as marker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* Diciembre; 84 (12):2 761-9.
26. Jacobs, B. A. W., Deenen, M. J., Pluim, D. *et al.* (2016). Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* Septiembre; 82 (3):706-16.
27. Garg, M. .B, Sevester, J. C., Sakoff, J. A., Ackland, S. P. (2002). Simple liquid chromatographic method for the determination of uracil and dihydrouracil plasma levels: a potential pretreatment predictor of 5-fluorouracil toxicity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Julio 15; 774 (2): 223-30.

## Dolor abdominal inespecífico, un cuadro a vigilar

Lou-Calvo E.<sup>1</sup>, Estrada-Lázaro I. M.<sup>1</sup>, García-Castelblanque M.<sup>1</sup>, Villota-Bello A.<sup>1</sup>,  
Morales-Hernández I.<sup>1</sup>, Mora-Martínez H.<sup>2</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 42-44, ISSN: 1887-8571*

### SUMARIO

El dolor abdominal es un síntoma inespecífico, común a múltiples procesos, con una alta prevalencia en la población general. Representa el 15-20% de los motivos de consulta en los servicios de urgencias.<sup>1</sup> La mayoría de estos dolores tienen una etiología benigna, por lo que el objetivo inicial de la asistencia médica es identificar a aquellos pacientes cuyo dolor abdominal sea debido a una patología grave<sup>2</sup>.

En ocasiones, puede tener una evolución tanto rápida como tórpida pudiendo provocar un abdomen agudo. El abdomen agudo se define como un dolor abdominal de instauración reciente, que requiere de un diagnóstico rápido y preciso debido a la posibilidad de que derive en un tratamiento quirúrgico urgente. Para ello es importante una buena anamnesis y exploración, enfocado a detectar signos y síntomas de alarma. Si no es diagnosticado y tratado de forma adecuada y precoz, puede originar consecuencia como sepsis, shock, insuficiencia renal, con elevada mortalidad<sup>3</sup>.

A continuación presentamos el caso de una paciente con dolor abdominal inespecífico y pruebas complementarias anodinas en el inicio del cuadro, que evoluciona en las siguientes horas, obligando a la paciente a consultar de nuevo, llegando a precisar una intervención quirúrgica de urgencia. Se trata de un caso que nos obliga a determinar múltiples diagnósticos diferenciales y cómo abordar esta clínica tan frecuente como cambiante.

### Non-specific abdominal pain, a case to keep under observation

#### SUMMARY

Abdominal pain is a nonspecific symptom, common to multiple processes, with a high prevalence in the general population. It represents 15-20% of the reasons for consultation in the Emergency Department<sup>1</sup>. Most of these pains have a benign etiology, so the initial objective of medical care is to identify those patients whose abdominal pain is due to a serious pathology<sup>2</sup>.

Sometimes, it can have both a fast and torpid evolution and can cause an acute abdomen. Acute abdomen is defined as abdominal pain of recent onset, which requires a rapid and accurate diagnosis due to the possibility that it may lead to urgent surgical treatment. For this, a good history and examination is important, focused on detecting alarm signs and symptoms. If it is not diagnosed and treated properly and early, it can cause consequences such as sepsis, shock, kidney failure, with high mortality<sup>3</sup>.

Below we present the case of a patient with nonspecific abdominal pain and anodyne complementary tests at the beginning of the condition, which evolves in the following hours, forcing the patient to consult again, eventually requiring an emergency surgical intervention. This is a case that forces us to determine multiple differential diagnoses and how to approach this clinic that is as frequent as it is changing.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 77 años, con antecedentes de hipertensión arterial, y colecistectomizada hace diez años. Vive sola en domicilio, siendo independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Acude al Servicio de Urgencias por presentar dolor abdominal difuso de seis horas de evolución que inicia tras la ingesta, acompañado de dos vómitos. No ha presentado dolor torácico ni cortejo vegetativo acompañante. Refiere hábito intestinal estreñido que se ha intensificado en las últimas 72 horas. Niega clínica miccional y no ha presentado fiebre.

<sup>1</sup> Médico residente de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria. Sector II Zaragoza.

<sup>2</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Familiar y Comunitaria. Sector II Zaragoza.

Dirección para correspondencia: [elenaloucalvo@gmail.com](mailto:elenaloucalvo@gmail.com)

Recibido: 1 de febrero de 2022

Aceptado: 25 de agosto de 2022

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100008

En la exploración presenta TA 141/71, FC 78 lpm, temperatura de 36 °C. Auscultación cardiopulmonar rítmica sin soplos y normoventilación. Presenta un abdomen ligeramente distendido, doloroso de manera difusa a la palpación sin presentar signos de irritación peritoneal, sin palpar masas. Peristaltismo presente. Pulsos femorales presentes. Se realizan como pruebas complementarias una analítica sanguínea con bioquímica, PCR, procalcitonina, hemograma y enzimas hepatopancreáticas sin objetivar alteraciones, además de un análisis de orina sin hallazgos de interés y una radiografía de abdomen decúbito y en bipedestación con imagen inespecífica sin niveles hidroaéreos (Figura 1). Se inicia tratamiento sintomático con metoclopramida, paracetamol y fluidoterapia. Se reexplora a la paciente, que permanece afebril, con un abdomen sin cambios. Ante la mejoría del cuadro y la estabilidad hemodinámica de la paciente, siendo la exploración anodina, es dada de alta a domicilio.

A las 12 horas tras el alta, la paciente regresa al mismo Servicio de Urgencias por persistencia del dolor abdominal, que se ha intensificado en las últimas horas, especialmente en la



**Figura 1.** Radiografía de abdomen en bipedestación en la primera consulta.



**Figura 2.** Radiografía en bipedestación en segunda consulta con niveles hidroaéreos en marco cólico izquierdo.

región de fosa iliaca izquierda. Presenta vómitos de características biliosas y no ha realizado deposiciones.

A la exploración TA100/60, FC 80 lpm, temperatura de 37,5 °C. Auscultación rítmica y normoventilación. Presenta un abdomen distendido, timpánico, doloroso a la palpación generalizada de predominio en fosa iliaca izquierda con signos de irritación peritoneal. Como pruebas complementarias se realiza una nueva analítica sanguínea con bioquímica, destacando un empeoramiento en la función renal, siendo el resto de determinaciones como PCR, procalcitonina, hemograma, coagulación y enzimas hepatopancráticas sin alteraciones. Se repite la radiografía de abdomen en decúbito y en bipedestación, objetivando niveles hidroaéreos en marco cólico izquierdo (Figura 2). Ante estos resultados se amplía el estudio de imagen a un TC abdominal que se observa diverticulosis en colon descendente y sigma (Figura 3). A nivel de la transición entre colon descendente y sigma se observan imágenes aéreas en la grasa mesentérica, todo ello compatible con perforación diverticular en el contexto de una posible diverticulitis aguda. Presencia de una colección de 2,5-3 cm, con contenido aéreo en su interior que impresiona de absceso. Ausencia de signos obstructivos de intestino grueso.

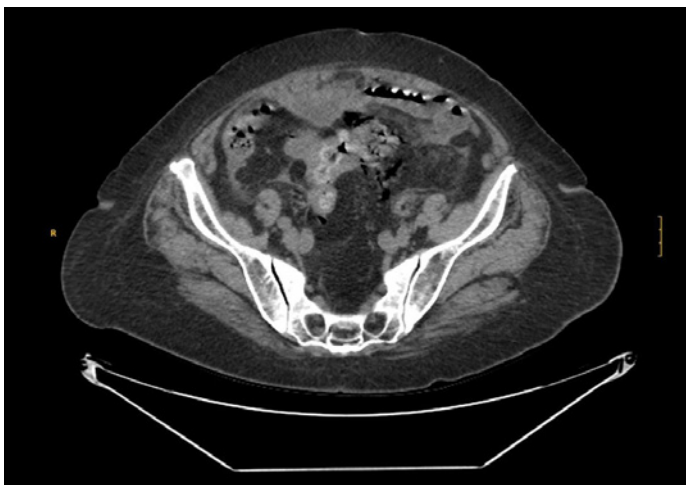
Ante estos hallazgos se diagnostica de diverticulitis perforada. Se revisa por cirugía general, quien decide intervención de urgencia. Posteriormente, ingresa en UCI por sepsis de origen abdominal iniciando terapia antibiótica y vasopresores.

### DISCUSIÓN

El dolor abdominal es la causa de hasta el 20% de las consultas en los Servicio de Urgencias. Esta clínica, en ocasiones,

puede ser muy inespecífica pudiendo ser sutil en su inicio y variable en el tiempo, dificultando el reconocimiento precoz de su causa, retrasando así el tratamiento. Los diagnósticos más frecuentes dados a estas consultas son: dolor abdominal inespecífico (22,0-44,3%), apendicitis aguda (15,9-28,1%), enfermedad biliar (2,9-4,0%), perforación gastrointestinal (2,3-15,0%), ileo adinámico (4,1-8,6%), diverticulitis (8,2-9,0%), pancreatitis (3,2-4,0%), cólico renal (5,1%) y enfermedades inflamatorias intestinales (0,6%)<sup>4</sup>.

La herramienta para orientar los cuadros de dolor abdominal más sensible y específica, a la vez que económica, es una detallada anamnesis y exploración física<sup>2</sup>. Se deben incluir la edad, antecedentes personales, medicación actual, intervenciones quirúrgicas previas, etc. En la anamnesis no debe faltar la presencia de alteraciones en las deposiciones, última deposición, coexistencia de fiebre y otros síntomas relacionados. En



**Figura 3.** TC abdominal con plastrón y perforación diverticular.

la exploración incluye inspección, palpación y auscultación abdominal, además de un tacto rectal si es necesario. Además de todo ello, es importante solicitar las pruebas complementarias pertinentes que pueden ser analíticas (bioquímica, hemograma, enzimas hepatopandreas, coagulación, marcadores de inflamación como PCR, procalcitonina) y/o pruebas de imagen (radiografía de abdomen, ecografía, TC)<sup>5</sup>. Cabe destacar que, incluso después de una evaluación inicial en el Servicio de Urgencias con la realización de determinadas pruebas complementarias, en ocasiones, no se puede alcanzar un diagnóstico preciso. Actualmente, los marcadores sanguíneos de inflamación como la PCR o la procalcitonina, no se consideran suficientemente seguros para diferenciar el diagnóstico de un dolor abdominal a un abdomen agudo<sup>4</sup>.

La propia evolución de la presentación de múltiples patologías puede conllevar a no encontrar hallazgos importantes en la valoración inicial de un dolor abdominal<sup>6</sup>. En ocasiones, debido al carácter dinámico del dolor, es aconsejable mantener al paciente en observación para realizar una reevaluación de la exploración así como repetir alguna prueba complementaria en el transcurso de las horas<sup>7</sup>.

Las peculiaridades de este caso son un una clínica frecuente en una paciente mayor, que tras una consulta con exploración y pruebas complementarias sin diagnóstico específico de su dolor abdominal, desarrollo un cuadro clínico más definido en el transcurso de la evolución, posibilitándonos la realización de un diagnóstico clínico y un tratamiento dirigido.

Los signos y síntomas de alarma que nos debe hacer sospechar un abdomen agudo son la presencia de sangre en heces o vómitos, la coexistencia con fiebre, los signos de irritación peritoneal (como los signos de Blumberg, Rousving, Murphy), la distensión abdominal, y la no mejoría, incluso empeoramiento, tras el tratamiento administrado y la inestabilidad hemodinámica<sup>3,8</sup>. Si el paciente es dado de alta se deben explicar los signos y síntomas que puede observar para necesitar una nueva consulta, de manera que lo pueda entender, asegurándonos que tiene un apoyo social y unos recursos que le permitan volver a consultar. Se deben desarrollar las aptitudes personales, proporcionando la información legible y las herramientas para el acceso a la consulta<sup>9</sup>. Si el paciente no tiene acceso a un centro cercano, no tiene apoyo social necesario, es incapaz de entender las medidas al alta o tiene múltiples factores de riesgo que pueden agravar su situación, se debe valorar su estancia en observación o su ingreso para realizar una evaluación *a posteriori*.

## CONCLUSIÓN

El dolor abdominal es un síntoma inespecífico y común a múltiples patologías. Por ello se debe realizar un diagnóstico diferencial con procesos de diversa índole de manera rápida y certera para orientar aquellos que sean de mayor gravedad. Los cuadros abdominales son procesos dinámicos que puede cambiar a lo largo de su evolución, permitiéndonos una mejor definición de los síntomas y un posible diagnóstico. Debemos valorar la reexploración física, la respuesta al tratamiento pautado y la realización de nuevas pruebas complementarias a lo largo de las horas de evolución. Por otra parte, su variación rápida en el tiempo nos tiene que poner alerta para identificar precozmente los cuadros de potencial gravedad, de manera que detectemos de manera rápida y eficiente aquellos procesos que requieran tratamiento quirúrgico e intensivo. Sin embargo, en aquellas situaciones en las que la clínica y las pruebas complementarias sean anodinas, hay que mantener una conducta expectante, realizando observación del paciente ya sea de manera hospitalaria o domiciliaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarado Blasco, M., Pérez Torres, J. (2016). Dolor abdominal agudo. En *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Hospital Universitario 12 de Octubre. 8.ª edición. Madrid, pp.139-151.
2. Guía clínica de dolor abdominal agudo (2021). [Internet. Fisterra.com]. [Consulta: 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/dolor-abdominal-agudo>.
3. De Burgos Marín, J., Herrero González, Y., Padial Aguado, A. et al. (2018). Dolor abdominal agudo. En *Elsevier. Medicina de Urgencias y Emergencias*. 6.ª edición. Barcelona, pp. 311-323.
4. Calvo-Rodríguez, R., Gallardo-Valverde, J. M., Montero-Pérez, F. J. , et al. (2016). Utilidad de los biomarcadores en el manejo del dolor abdominal. *Emergencias* 28 (3): 185-192.
5. Frei, P. (2015). Differenzialdiagnostik abdomineller Schmerzen. *Praxis (Bern 1994)* 104 (18): 959-965.
6. Espinoza, R., Balbontín, P., Feuerhake, S., Piñera, C. (2004). Abdomen agudo en el adulto mayor. *Rev Med Chil*.132 (12): 1505-1512.
7. Koyuncu, N., Karcioğlu, O. y Sener, S. (2018). Nonspecific abdominal pain: A follow-up survey. *Niger J Clin Pract*. 21 (3): 332-336.
8. Lalanda Sanmiguel, M. y Bravo Toledo, R. (2010). Si administramos analgesia al paciente con dolor abdominal agudo, encubrimos síntomas... ¿de verdad? *AMF* 6 (7): 405-407.
9. De La Guardia Gutiérrez, M. A. y Ruvalcaba Ledezma, J. C. (2020). La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. *JONNPR* 5 (1): 81-90.

## Diarrea crónica en paciente inmunocompetente

Sáez-García M. A.<sup>1</sup>, Domínguez-Cañete J. J.<sup>2</sup>, Ferrara-Coppola C.<sup>2</sup>, Yuste-del Pozo V.<sup>2</sup>,  
Guereño-Panero I.<sup>2</sup>, Rueda-Correa F.<sup>2</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 45-46, ISSN: 1887-8571*

### RESUMEN

Presentamos un caso de diarrea crónica en un paciente varón de 58 años que no tenía antecedentes personales de interés ni alteraciones conocidas en su estado inmunitario.

**PALABRAS CLAVE:** Diarrea crónica, Inmunocompetente, Histopatología.

### Chronic diarrhea in an immunocompetent patient

#### SUMMARY

We present a case of chronic diarrhea in a 58-year-old male patient with no relevant personal history and no known alterations in his immune status.

**KEYWORDS:** Chronic diarrhea, Immunocompetent, Histopathology.

### CASO CLÍNICO

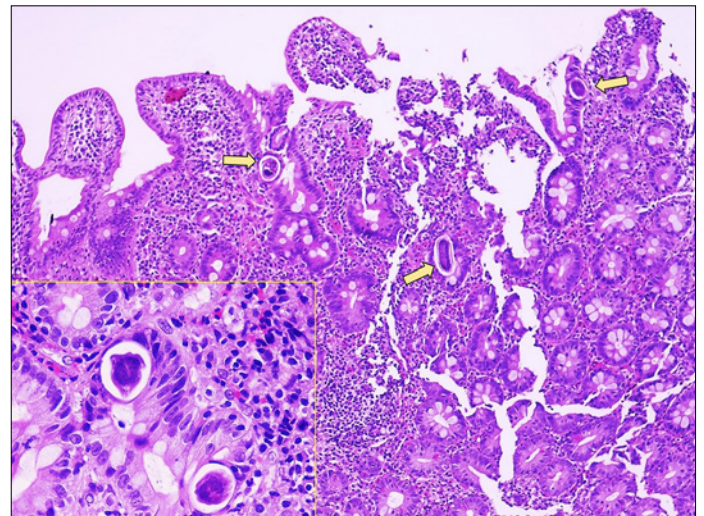
Paciente varón de 52 años de edad, cocinero de profesión, que acudió al Servicio de Urgencias por cuadro de 15 días de evolución caracterizado por evacuaciones diarreicas verdosas y acuosas, que en el último día aumentaron su frecuencia, hasta siete veces al día. Refería molestia abdominal difusa, náuseas con episodio emético bilioso y erupción habonosa pruriginosa generalizada.

Había consultado tres semanas antes por un cuadro similar en el Servicio de Digestivo y estaba pendiente de coprocultivo. No presentaba alergias conocidas ni hábitos tóxicos. A la exploración física, mostraba un deficiente estado de hidratación y dolor a la palpación difusa del abdomen. En la analítica, destacaba aumento de VSG, eosinofilia e hipopotasemia con resto de valores dentro de la normalidad. Se pautó sueroterapia, antieméticos, corticoterapia y antihistamínicos. Se ingresó con dieta absoluta para completar su estudio en el Servicio de Digestivo.

Se inició antibioterapia empírica con ciprofloxacino, azitromicina y metronidazol, y se realizó gastroduodenoscopia con toma de biopsias (figura 1) y colonoscopia.

La endoscopia duodenal se informó como normal. En la gástrica se observaron signos de gastritis crónica atrófica con

adelgazamiento mucoso y transparencia de la vascularización submucosa. La colonoscopia fue normal con la limitación de una insuficiente preparación colónica. El examen parasitológico en heces fue negativo.



**Figura 1.** Biopsia gástrica. Hematoxilina Eosina x10.

<sup>1</sup> Teniente coronel médico. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid. España.

<sup>2</sup> Médico adjunto. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Miguel Ángel Sáez García. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército, 1, 28047 Madrid. Correo electrónico: msaega1@oc.mde.es

Recibido: 21 de octubre de 2021

Aceptado: 14 de enero de 2022

Doi: 10.4321/S1887-85712023000100009



## Diagnóstico: gastritis crónica con metaplasia intestinal y presencia de parásitos, sugerentes de *Strongyloides stercoralis*

En el estudio histopatológico gástrico (figura 1) se observa una gastritis crónica atrófica con presencia de metaplasia intestinal incompleta, con moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y elevado número de eosinófilos acompañante. No se evidencia infección por *Helicobacter pylori*. En el interior de algunas glándulas e invaginaciones crípticas se aprecian estructuras sugestivas de huevos y larvas de *Strongyloides stercoralis* (flechas).

Tanto en la biopsia gástrica como en las biopsias de duodeno y en las de colon, el estudio histopatológico reveló un moderado infiltrado inflamatorio mixto con predominio de polimorfonucleares eosinófilos (figura 2). En estas últimas muestras no se evidenciaron huevos ni larvas del gusano.

Se pautó albendazol y el paciente mostró mejoría clínica persistiendo la elevación de la VSG y de la eosinofilia. Se cambió a ivermectina y, a los pocos días, se observó normalización de los valores analíticos con plena tolerancia dietética del paciente y mejora en su estado nutricional.

Interrogado nuevamente el paciente, relató que tres meses antes hizo el camino de Santiago. Durante el mismo, anduvo descalzo por riachuelos. No refirió consumo de alimentos ni agua sin control sanitario, no se bañó en aguas dulces ni recordó picaduras.

El *Strongyloides stercoralis* es un parásito humano con una distribución mundial que prevalece principalmente en zonas tropicales y subtropicales. En personas inmunocompetentes, la infección suele ser asintomática mientras que en pacientes inmunodeprimidos o con tratamientos inmunosupresores produce una infección grave debido a su potencial de autoinfección y multiplicación dentro del huésped<sup>1</sup>.

El ciclo vital del nematodo es complejo y único, con dos formas de transmisión. En la heteroinfección, la hembra adulta parasita el intestino de humanos y otros mamíferos, depositando en las criptas intestinales huevos fértiles por partenogénesis. Los huevos eclosionan en el interior del intestino y las larvas rhabditiformes se liberarán a la luz intestinal y se defecarán. En el suelo, las larvas rhabditiformes se transforman tras sufrir varias mudas en larvas filariformes, infectivas, o bien madurarán sexualmente para dar lugar a machos y hembras de vida libre, que habitarán en los suelos de áreas húmedas y cálidas. Las larvas infectivas atraviesan la piel, se dirigen a los pulmones y terminan en la mucosa duodenal para convertirse en hembras adultas cerrando el ciclo de vida libre. La otra forma es la autoinfección, que es una característica exclusiva de este parásito, en la que las larvas rhabditiformes se transforman en larvas filariformes en el intestino grueso del hospedador y, sin pasar por el suelo, penetran en la mucosa intestinal o la piel perianal y reinfectan al paciente<sup>2</sup>.

El diagnóstico de la estrogiloidosis puede ser tardío al presentar signos y síntomas inespecíficos, comunes a otras enfer-

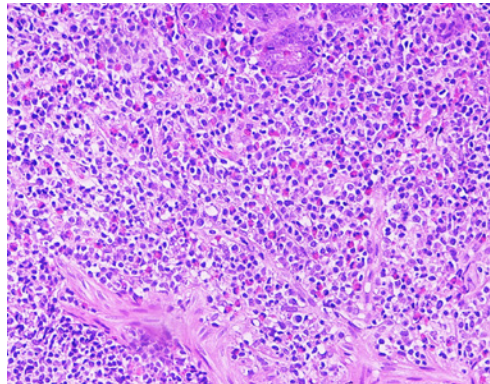


Figura 2. Biopsia de colon. Hematoxilina Eosina x20.

medades, con implicación pulmonar, digestiva, neurológica, cutánea o sistémica. La eosinofilia aparece en la mayoría de los casos, aunque puede estar ausente en inmunodeprimidos. Debido a que las larvas se eliminan en escasa cantidad y esporádicamente, el examen de heces aislado puede dar un falso negativo por lo que se debe seriar su toma para aumentar la sensibilidad, que mejora si se usan las técnicas de migración larvaria en medio líquido (técnica de Baermann, técnica de Harada-Mori) o sólido (cultivo en placas de agar enriquecido). Son útiles las serologías a tra-

vés del test de enzimoimmunoensayo (ELISA) por sus mejores resultados de sensibilidad y especificidad, las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y las técnicas de aglutinación e inmunotransferencia<sup>2</sup>. En la endoscopia puede observarse edema, ulceraciones e hipertrofia de la mucosa. El diagnóstico histopatológico se hará por la visualización del gusano, los huevos o larvas en el estudio microscópico de la mucosa duodenal con la identificación de sus estructuras o en la mucosa gástrica con reducción de la secreción gástrica o con metaplasia intestinal<sup>3</sup>, como fue en nuestro caso. La forma adulta hembra mide unos 2,7 mm de longitud y unas 30-40 micras de diámetro<sup>4</sup>.

El tratamiento con ivermectina es el tratamiento de elección, con 200 microgramos/kg en dosis única vía oral<sup>1,2</sup>. También hay respuesta positiva con albendazol y tiabendazol, aunque es menos efectiva. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que es más frecuente la autoinfección, debe mantenerse el tratamiento en 2-3 ciclos cada dos semanas con control de exámenes de materiales fecales para verificar la erradicación de la infección<sup>2</sup>.

En la prevención de la infección es importante mantener unas normas básicas de higiene domiciliaria con lavado de manos, el uso de guantes a nivel clínico en la manipulación de restos fecales y evitar andar descalzo por zonas contaminadas por larvas infectivas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Segarra-Newnham, M. (2007). Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother.* 41 (12): 1992-2001.
2. Álvarez-Martínez, M. J., Belhassen-García, M., Flores-Chavez, M. D. et al. (2020). Diagnóstico de parasitosis importadas en España. Álvarez-Martínez, M. J. (coord.). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (ed.). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
3. Pecorella, I., Okello, T. R., Ciardi, G. y Martín, D. (2021). Is Gastric Involvement by *Strongyloides stercoralis* in an Immunocompetent Patient a Common Finding? A Case Report and Review of the Literature. *Acta Parasit.* Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00438-9>.
4. Woods, G. L. y Gutiérrez, Y. (1993). Intestinal Helminths. En: *Diagnostic pathology of infectious diseases*. Lea & Febiger, pp. 487-488.

# Evaluación positiva de medicamentos: noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023

Yuste-Gutiérrez A. M.<sup>1</sup>, Villabona-Rivas I.<sup>1</sup>, Aparicio-Hernández R. M.<sup>2</sup>, García-Luque A.<sup>3</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 47-49, ISSN: 1887-8571

## RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos de noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

**PALABRAS CLAVE:** Cipaglicosidasa alfa (*Pombility*<sup>®</sup>), Deucravacitinib (*Sotyktu*<sup>®</sup>), Etranacogén dezaparovec (*Hemgenix*<sup>®</sup>), Proteína de la espícula del SARS-COV-2 (cepa B.1.351) (*Vidprevtyn beta*<sup>®</sup>), Tremelimumab (*Imjudo*<sup>®</sup>), Tremelimumab (*Tremelimumab Astra Zeneca*<sup>®</sup>).

## Positive assessment of drugs: from November and December of 2022 and January of 2023

### SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public from November 2022 to January of 2023, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

**KEYWORDS:** Cipaglicosidasa alfa (*Pombility*<sup>®</sup>), Deucravacitinib (*Sotyktu*<sup>®</sup>), Etranacogén dezaparovec (*Hemgenix*<sup>®</sup>), SARS-COV-2 (strain B.1.351) Spike protein (*Vidprevtyn beta*<sup>®</sup>), Tremelimumab (*Imjudo*<sup>®</sup>), Tremelimumab (*Tremelimumab Astra Zeneca*<sup>®</sup>).

### CIPAGLUCOSIDASA ALFA (*Pombiliti*<sup>®</sup>)<sup>1,2</sup>

Cipaglicosidasa alfa es un tratamiento de reemplazo enzimático, utilizado en combinación con el estabilizador de enzimas miglustat, para el tratamiento de adultos con enfermedad de Pompe de inicio tardío (deficiencia de ácido  $\alpha$ -glucosidasa).

Actualmente hay dos ensayos clínicos abiertos para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica e inmunogenicidad de la cipaglicosidasa alfa/miglustat en sujetos pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil de 0 a <18 años de edad. En dichos ensayos clínicos, *Pombiliti*<sup>®</sup> ha mostrado que mejora la función motora (en el test de seis minutos) de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío cuando se usa en combinación con miglustat.

Las recomendaciones detalladas para el uso de este producto se describirán en el resumen de las características del producto (SmPC), que se publicará en el informe público europeo de evaluación (EPAR).

Los efectos secundarios más comunes son reacciones asociadas a la infusión como escalofríos, mareos, urticaria, rubor, somnolencia, anafilaxia, malestar torácico, tos, hinchazón en el lugar de la infusión y dolor.

*Pombiliti*<sup>®</sup> estará disponible en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión de 105 mg.

### DEUCRAVACITINIB (*Sotyktu*<sup>®</sup>)<sup>2-4</sup>

Deucravacitinib inhibe selectivamente la enzima TYK2 (TYK2 pertenece a la familia de las JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulador de TYK2, estabilizando la interacción inhibitoria entre los dominios regulador y catalítico de la enzima. Esto da lugar a la inhibición alostérica de la activación mediada por receptor de TYK2 y de la cascada de funciones en las células. TYK2 media en la señalización de la interleucina-23 (IL-23), interleucina-12 (IL-12) e interferones (IFN) de tipo I, que son citocinas naturales implicadas en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Deucravacitinib inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas.

*Sotyktu*<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

En dos estudios clínicos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en los que participaron 1.686 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave compararon *Sotyktu* con placebo (un tratamiento ficticio) y apremilast, otro tratamiento sistémico para la psoriasis en placas. Los estudios analizaron una mejoría de los síntomas de los pacientes después de 16 semanas de tratamiento.

Alrededor del 55% de los pacientes tratados con *Sotyktu*<sup>®</sup> tuvieron una reducción de al menos el 75% en su puntuación PASI (una medida de la gravedad y extensión de las lesiones cutáneas), en comparación con alrededor del 38% de los tratados con apremilast y alrededor del 11% de los que recibieron placebo.

Además, alrededor del 51% de los pacientes tratados con *Sotyktu*<sup>®</sup> alcanzaron una puntuación sPGA (una medida de la

<sup>1</sup> Capitán farmacéutico. Adjunto Servicio de Farmacia Hospitalaria.

<sup>2</sup> Médico civil. Adjunto Servicio de Farmacología Clínica.

<sup>3</sup> Teniente coronel médico. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica.

**Dirección para correspondencia:** Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, 28047 Madrid, España. [farmacia\\_gomezulla@oc.mde.es](mailto:farmacia_gomezulla@oc.mde.es)

DOI: 10.4321/S1887-857120230001000010



gravedad y extensión de las lesiones cutáneas) de 0 o 1 (donde 0 y 1 se refieren a piel blanqueada o casi blanqueada, respectivamente) y tuvieron una reducción de 2 puntos o más en su puntuación sPGA. Alrededor del 33% de los tratados con apremilast y alrededor del 8% en los que recibieron placebo tuvieron estos resultados.

La mejoría de los síntomas se mantuvo después de 52 semanas de tratamiento con Sotyktu®.

Los efectos secundarios más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias superiores, con mayor frecuencia nasofaringitis.

Sotyktu® estará disponible en forma de comprimidos recubiertos de 6 mg.

### **ETRANACOGÉN DEZAPARVOVEC (*Hemgenix*®)**<sup>2,5</sup>

Los pacientes con hemofilia B tienen mutaciones en un gen que el organismo necesita para producir el factor de coagulación factor IX, lo que resulta en una falta parcial o total de su actividad. El principio activo etranacogén dezaparovec es un producto de terapia génica diseñado para introducir una copia de la secuencia de ADN codificante del factor IX humano en los hepatocitos con el fin de abordar la causa principal de la enfermedad en la hemofilia B. Como resultado, etranacogén dezaparovec mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX circulante en pacientes con hemofilia B.

Hemgenix® está indicado para el tratamiento de la hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX.

La seguridad y la eficacia de etranacogén dezaparovec se evaluó en dos estudios prospectivos, abiertos, de dosis única y de un solo grupo: un estudio de fase 2b realizado en los EE. UU. y en un estudio multinacional de fase 3 (estudio pivotal) realizado en los EE. UU., Reino Unido y la UE. En ambos estudios se incluyeron pacientes varones adultos con hemofilia B moderadamente grave o grave y accedieron a un período de seguimiento de cinco años. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes tratados tuvieron un aumento significativo en los niveles de actividad del factor IX y tuvieron menos hemorragias en comparación con el tratamiento estándar. La mayoría de los pacientes no necesitaron factor IX de reemplazo hasta dos años después de la administración de Hemgenix®. El estudio pivotal contó con 54 pacientes varones adultos con hemofilia B severa o moderadamente severa y se observó que Hemgenix® fue más efectivo en la reducción de eventos hemorrágicos que la terapia de reemplazo de factor IX. El estudio comparó el número de episodios de sangrado que tuvieron los pacientes con la terapia de reemplazo de factor IX durante un período de seis meses antes de recibir Hemgenix® con el número experimentado durante un período de un año después de lograr niveles estables de factor IX con Hemgenix®. Los datos del estudio mostraron que Hemgenix® redujo la tasa de sangrado anual de 4,2 a 1,5 sangrados por año. El estudio también encontró que Hemgenix® fue eficaz para aumentar los niveles de factor IX, y el 96 % de los pacientes (52 de 54) ya no necesitaron terapia de reemplazo de factor IX hasta dos años después de la infusión.

Los efectos adversos más frecuentes de Hemgenix® (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son dolor de cabeza,

aumento de los niveles de ciertas enzimas hepáticas y síntomas similares a los de la gripe.

Cada vial contiene un volumen extraíble de 10 ml de concentrado en solución para perfusión, que contiene un total de  $1 \times 10^{14}$  copias del genoma.

### **PROTEÍNA DE LA ESPÍCULA DEL SARS-COV-2 (CEPA B.1.351) (*VidPrevtyn Beta*®)**<sup>2,6</sup>

VidPrevtyn Beta® es una vacuna con adyuvante compuesta por la proteína soluble de la espícula (S) trimérica recombinante del SARS-CoV-2 (cepa B.1.351) estabilizada en su conformación de prefusión y a la que se ha eliminado los dominios transmembrana e intracelular. La combinación de antígeno y adyuvante aumenta la magnitud de la respuesta inmunitaria, lo que puede contribuir a la protección contra la covid-19.

VidPrevtyn Beta® está indicada como dosis de refuerzo para la inmunización activa, para prevenir la covid-19 en adultos que hayan recibido una vacuna covid-19 de ARNm o vector adenoviral.

La inmunogenicidad clínica de VidPrevtyn Beta® administrada como primera inyección de refuerzo se evaluó en dos ensayos clínicos: VAT00013 (estudio 1) en covid-19 en participantes primovacunados con vacuna de ARNm de covid-19 y VAT00002 Cohorte 2, grupo Beta (estudio 2) que incluyó participantes primovacunados con varios tipos de vacunas covid-19. Ambos ensayos que comparan la respuesta inmunitaria inducida por esta nueva vacuna con la inducida por una vacuna de comparación autorizada eficaz contra la enfermedad. El primer ensayo involucró a 162 adultos, a quienes se les administró un refuerzo de VidPrevtyn Beta® o la vacuna comparadora (la vacuna Comirnaty® autorizada originalmente dirigida a la proteína de pico del SARS-CoV-2 de tipo salvaje). El estudio mostró que una dosis de refuerzo de VidPrevtyn Beta® desencadena una mayor producción de anticuerpos contra la subvariante SARS-CoV-2 Omicron BA.1 que Comirnaty®. En el segundo estudio principal, una inyección de refuerzo con VidPrevtyn Beta® restableció la inmunidad contra diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 en 627 adultos que habían completado previamente un ciclo de vacunación primaria con una vacuna de ARNm (Comirnaty® o Spikevax®) o una vacuna adenoviral (vacuna vectorial (Vaxzevria® o Jcovden®).

Los efectos secundarios más comunes observados con VidPrevtyn Beta® en los estudios fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular o articular, malestar general y escalofríos. Por lo general, estos eran leves y desaparecían en un par de días después de la vacunación.

Se trata de dos viales multidosis (vial de antígeno y vial de adyuvante) que se deben mezclar antes de su uso. Tras la mezcla, el vial de la vacuna contiene 10 dosis de 0,5 ml. Una dosis (0,5 ml) contiene cinco microgramos de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa B.1.351).

### **TREMELIMUMAB (*Imjudo*®)**<sup>2,7</sup>

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 selectivo. Está diseñado para unirse y bloquear la interacción de CTLA-4

con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral. La combinación de tremelimumab y durvalumab, un inhibidor de PD-L1, aumenta las respuestas antitumorales. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral.

Imjudo® en combinación con durvalumab está indicado como tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable.

La opinión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) se basa en el estudio HIMALAYA, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado, que prolonga la supervivencia global en comparación con el tratamiento estándar (sorafenib), de 13,8 meses en los pacientes en tratamiento con sorafenib a 16,4 meses en los pacientes en tratamiento con tremelimumab + durvalumab.

Los efectos adversos más frecuentes de Imjudo® en combinación con durvalumab son erupción cutánea, prurito, diarrea, dolor abdominal, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, fiebre, hipotiroidismo, tos, edema periférico y aumento del nivel de lipasa. Los efectos adversos graves más frecuentes son colitis linfomediada, diarrea, neumonía y hepatitis.

Tremelimumab está disponible en forma de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab. Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab. Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

### TREMELIMUMAB (*Tremelimumab Astra Zeneca*)<sup>2,8</sup>

Tremelimumab es un anticuerpo IgG2 selectivo, completamente humano, que bloquea la interacción de CTLA-4 con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral. La combinación de tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4 y durvalumab, un inhibidor de PD-L1 aumenta las respuestas antitumorales en cáncer de pulmón no microcítico. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral.

Tremelimumab AstraZeneca® en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK.

En un estudio principal en pacientes con CPNM metastásico, 338 pacientes que recibieron Tremelimumab AstraZeneca® en combinación con durvalumab y quimioterapia vivieron en promedio durante 14 meses, en comparación con 12 meses para 337 pacientes que recibieron solo quimioterapia. También vivieron más tiempo sin que su enfermedad empeorara: alrededor de seis meses en promedio, en comparación con cinco meses para los pacientes que solo recibieron quimioterapia.

Tremelimumab está disponible en forma de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab. Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab. Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Schoser, B., Roberts, M., Byrne, B. J., *et al.* (2021). Safety and efficacy of cipa-glucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* Diciembre 20 (12): 1027-37.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Boletín del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)* [Internet]. [Consulta: 13 abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/boletines-de-la-aemps/boletin-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp/>
3. Armstrong, A. W., Gooderham, M., Warren, R. B. *et al.* (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* Enero 88 (1): 29-39.
4. Strober, B., Thaçi, D., Sofen, H. *et al.* (2023). Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol.* Enero 88 (1): 40-51.
5. Von Drygalski, A., Giermasz, A., Castaman, G. *et al.* (2019). Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv.* 12 de noviembre 3 (21): 3241-7.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). Vid-Prevtyn Beta, vacuna frente a la covid-19 desarrollada por Sanofi Pasteur [Internet]. [Consulta: 14 abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/vidprevtyn-beta-vacuna-frente-a-la-covid-19-desarrollada-por-sanofi-pasteur/>
7. Castria, T. B. de, Khalil, D. N., Harding, J. J. *et al.* (2022). Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* Octubre 18 (33): 3769-82.
8. Johnson, M. L., Cho, B. C., Luft, A. *et al.* (2023). Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 20 de febrero 41 (6): 1213-27.

## Jefatura Conjunta de Sanidad (JECOSAN)

Cique-Moya A.<sup>1</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 50-51, ISSN: 1887-8571

**Título:** Understanding biosafety and Biosecurity in Ukraine

**Autor/es:** Houser, R. S, Koblenz, G. D., Lentzos, F.

**Referencia:** Houser, R. S, Koblenz, G. D., Lentzos, F. (2023). Understanding Biosafety and Biosecurity in Ukraine Health Security 2023;21(1)1-11 DOI: 10.1089/hs.2022.0095 Rev Esp Salud Pública, 97. 23 de enero.

### RESUMEN

De acuerdo a los autores del artículo, Rusia ha establecido una campaña de desinformación relativa a la capacidad biológica de Ucrania dirigida contra los Estados Unidos y sus aliados que no contempla la realidad en los aspectos de bioseguridad y de biocustodia, toda vez que los laboratorios y centros de investigación, de acuerdo a inspecciones y marco regulatorio existente a nivel nacional e internacional, tienen misiones, actividades y líneas de investigación centradas en salud pública y diagnóstico en sanidad humana y animal. Esta campaña contra Estados Unidos deriva del apoyo financiero y técnico realizado desde 2005 por este país, a través del programa Biological Threat Reduction Program – BTRP del US Department of Defense's Defense Threat Reduction Agency, dirigido a mejorar los sistemas de salud pública ucraniana, así como de los laboratorios veterinarios y centros de investigación.

Las acusaciones de investigación de uso dual o, incluso de actividades relacionadas con la proliferación, no se sostienen. Tras el desmembramiento de la URSS, Ucrania se hizo cargo de una potente industria biotecnológica con reducida capacidad de salud pública. Se hizo cargo de más de 50 plantas de producción industrial y de investigación biotecnológica bajo la dirección de la Academia Nacional de Ciencias de Ucrania. En la actualidad, Ucrania tiene registradas 4.000 laboratorios de microbiología, la mayoría de ellos con reducido nivel de bioseguridad (BSL-1), 400 son instalaciones BSL-2 y 3 BSL-3. No tiene laboratorios de categoría BSL-4.

El marco regulatorio ucraniano en el campo de la bioseguridad y biocustodia es similar al de los países occidentales, tiene

firmada y ratificada la comunmente denominada Convención de Armas Biológicas y Tóxicas (CABT), cumpliendo con los compromisos nacionales relacionados con el fomento de medidas de confianza establecidas (control y reducción de proliferación), así como está integrada y participa en las actividades del Comité 1540 (prevención acceso agentes biológicos por parte de actores no estatales), así como en el Grupo Australia (control de exportaciones).

Se observa una falta de preparación nacional en lo relativo a falta de capacidad de desarrollar y producir test de diagnóstico, falta de una sistema efectivo de vigilancia epidemiológica (humana y animal) y una necesidad de incrementar las infraestructuras de laboratorio para reducir el riesgo de accidentes. Debiendo invertir más para asegurar la disponibilidad de equipos de protección individual para el personal de laboratorio, así como incrementar la seguridad física en los laboratorios veterinarios.

Las campañas de desinformación llevadas a cabo por Rusia tienen como consecuencia disminuir la confianza en la población en sus gobiernos y, por ende, generar una pérdida de confianza internacional que no contribuye a favorecer las iniciativas relacionadas con la agenda sanitaria mundial.

### CONCLUSIÓN

El conocimiento de las instalaciones de investigación, producción, así como laboratorios de diagnóstico de enfermedades humanas y animales son aspectos claves en la Inteligencia Sanitaria.

<sup>1</sup> Coronel veterinario. Jefatura Conjunta de Sanidad.

Recibido: 03 de febrero de 2023

Aceptado: 23 de febrero de 2023

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100011

**Título:** Deep-Learning Model for Influenza Prediction From Multisource Heterogeneous Data in a Megacity: Model Development and Evaluation

**Autor/es:** Yang, L., Li, G., Yang, J. et al.

**Referencia:** Yang, L., Li, G., Yang, J. et al. (2023). Deep-Learning Model for Influenza Prediction From Multisource Heterogeneous Data in a Megacity: Model Development and Evaluation. *J Med Internet Res* 25: e44238. DOI:10.2196/44238

## RESUMEN

Modelo de aprendizaje profundo para la predicción de la influenza a partir de datos heterogéneos de múltiples fuentes en una megaciudad: desarrollo y evaluación de modelos.

Los autores destacan la necesidad de establecer métodos de predicción y alerta temprana más sensibles para las enfermedades respiratorias agudas, ya que se ha demostrado que la vigilancia basada en casos confirmados retrasa el establecimiento de medidas de control. Para ello han desarrollado un modelo de aprendizaje profundo de memoria a corto plazo (LSTM)<sup>(1)</sup> multiatención (MAL) para predecir las tendencias de la influenza en un entorno urbano (Pekín) a partir de datos heterogéneos de múltiples fuentes en un período temporal de 7 años (2012-2019). integrando los casos de enfermedades similares a la influenza (ILI) y la vigilancia virológica, datos meteorológicos (temperatura, luz solar, presión del aire, humedad y velocidad del viento), demográficos y los datos de los motores de búsqueda (fundamentalmente BAIDU). Los resultados por ellos obtenidos muestran que los factores naturales y los datos de consulta de los motores de búsqueda fueron más útiles para pronosticar los patrones de ILI en las megaciudades. Lo cual determina la necesidad de profundizar en el desarrollo de este tipo de herramientas para realizar una predicción más eficaz que permita la adopción de medidas de respuesta que reduzcan el impacto de la epidemia.

En la discusión los autores destacan que:

[...] los factores naturales pueden influir sustancialmente en la epidemia de infecciones respiratorias más que los factores sociales. Nuestro estudio mostró que los factores naturales tenían un mayor peso de impacto en los casos de ILI, mientras que los factores económicos como el PIB, las vacaciones y los factores sociales tenían un menor peso de impacto en los casos de ILI. Varios estudios han indicado que el clima es el factor clave en el pronóstico de enfermedades infecciosas sensibles al clima, como el dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores. La gripe estacional también es una enfermedad sensible al clima. Sin embargo, las medidas sociales se han mantenido estables. Por lo tanto, no hemos encontrado un impacto significativo de los factores sociales, porque la respuesta a la pandemia de covid-19 brindó la oportunidad de identificar las medidas de salud pública social que tienen un impacto significativo en la protección contra la influenza.

## CONCLUSIÓN

Resulta prioritario mejorar y optimizar el sistema de predicción y alerta temprana de enfermedades infecciosas respiratorias. Para lo cual las herramientas de aprendizaje automático, el aprendizaje profundo, la inteligencia artificial y otros métodos en combinación con *big data* para establecer modelos de predicción y alerta temprana multicanal y multifuente se demuestran útiles.

<sup>(1)</sup> Long Short-Term Memory (LSTM) is a type of Recurrent Neural Network (RNN) that is specifically designed to handle sequential data, such as time series, speech, and text. LSTM networks are capable of learning long-term dependencies in sequential data, which makes them well suited for tasks such as language translation, speech recognition, and time series forecasting. Deep Learning | Introduction to Long Short Term Memory - GeeksforGeeks.

# Actualización en el manejo de la hipertensión intracraneal tras un traumatismo craneoencefálico

Val-Jordán E.<sup>1</sup>, Fuentes-Esteban D.<sup>2</sup>, Casado-Pellejero J.<sup>3</sup>, Nebra-Puertas A.<sup>5</sup>

*Sanid. mil. 2023; 79 (1): 52-60, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico es una entidad heterogénea y dinámica cuya característica común, cualquiera que sea su etiología, es la disminución de la perfusión cerebral en las horas siguientes al impacto. Dado que las lesiones cerebrales por hipoxia, pueden producirse en momentos variables tras el traumatismo, la monitorización de la hipoxia, la disfunción metabólica, la hipertensión intracraneal y la actividad comicial deben detectarse de forma precoz para evitar secuelas. La neuromonitorización va a permitir detectar esas posibles anomalías que pueda comprometer el adecuado aporte de oxígeno y sustrato metabólico a las células cerebrales. A pesar de que, en los últimos años, se han incrementado las herramientas de medición de oximetría cerebral, en nuestro país su uso sigue siendo todavía muy limitado y la monitorización se basa, fundamentalmente, en la observación de la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral, insuficiente para garantizar una adecuada oxigenación cerebral. El objetivo de esta revisión pretende integrar la fisiopatología del traumatismo craneoencefálico con las distintas técnicas de neuromonitorización, proporcionando así un manejo actualizado y más individualizado que mejore el pronóstico del enfermo neurocrítico.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión intracraneal, Traumatismo craneoencefálico, Neuromonitorización, Hematoma.

## Update in management of intracranial hypertension after traumatic brain injury

### ABSTRACT

Trauma brain injury is a heterogeneous and dynamic entity characterized, whatever its etiology, by a decrease in cerebral perfusion the first hours after the impact. Brain injury due to hypoxia can occur after trauma, so monitoring brain hypoxia, metabolic dysfunction, intracranial hypertension and seizure activity must be detected early to prevent brain sequelae. Neuromonitoring will detect those anomalies that could compromise the adequate oxygen supply and substrates of cerebral metabolism. Despite cerebral oximetry monitoring has increased in recent years, unfortunately very limited in our country, neuromonitoring is often based on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, insufficient to measure cerebral oxygenation. The objective of this review is to integrate the pathophysiology of trauma brain injury with the different neuromonitoring techniques to provide an updated and more individualized management that improves the prognosis of neurocritical patients.

**KEYWORDS:** Intracranial hypertension, Brain injury, Neuromonitoring, Hematoma.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El traumatismo craneoencefálico (TCE) ocasiona una elevada morbimortalidad y discapacidad neurológica entre los jóvenes<sup>1</sup>. Desafortunadamente, no se dispone de un tratamiento neuroprotector eficaz y dada la variedad de lesiones y complicaciones asociadas, la atención precoz, la monitorización multimodal en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el manejo multidisciplinar son los pilares fundamentales para mejorar su pronóstico. El presente trabajo pretende describir la fisiopatología del TCE, los principales sistemas de neuromonitorización y el manejo terapéutico actualizado.

## FUENTES UTILIZADAS Y ESTUDIOS SELECCIONADOS

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía publicada en los últimos diez años sobre hipertensión intracraneal (HTIC) tras sufrir un TCE y neuromonitorización en pacientes críticos. Se consultó Medline (en su versión PUBMED) y Cochrane Library, a partir de combinaciones de palabras clave y, por supuesto, las principales y más actualizadas Guías de Práctica Clínica.

## SÍNTESIS DE DATOS

### Fisiopatología

El daño neurológico producido por un TCE es gradual y dinámico con una fisiopatología cambiante. Tras el impacto se genera la lesión primaria, directamente relacionada con el mecanismo y la energía transferida. La cascada bioquímica inflamatoria posterior es la responsable de la lesión secundaria (LCS), la cual puede agravarse por fenómenos de isquemia, la disfunción mitocondrial y la inflamación que provoca la alteración del funcionamiento cerebral<sup>2-4</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General de la Defensa. Zaragoza. España.

<sup>2</sup> Teniente coronel médico de Medicina Intensiva. Hospital General de la Defensa. Zaragoza. España.

<sup>3</sup> Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

**Dirección para correspondencia:** Estela Val Jordán. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General de la Defensa. Zaragoza Vía Ibérica 1, 50009.

Recibido: 28 de abril de 2022

Aceptado: 03 de enero de 2023

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100012

**Tabla 1.** Escala Coma Glasgow

	DESCRIPCIÓN	VALOR
APERTURA OCULAR	Espontánea	4
	Al estímulo verbal	3
	Al estímulo doloroso	2
	Sin respuesta	1
RESPUESTA VERBAL	Orientada	5
	Confusa	4
	Inapropiada	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Sin respuesta	1
	RESPUESTA MOTORA	Obedece órdenes
Localiza el dolor		5
Retira al dolor		4
Flexión anómala (decorticación)		3
Extensión anómala (descerebración)		2
Sin respuesta		1

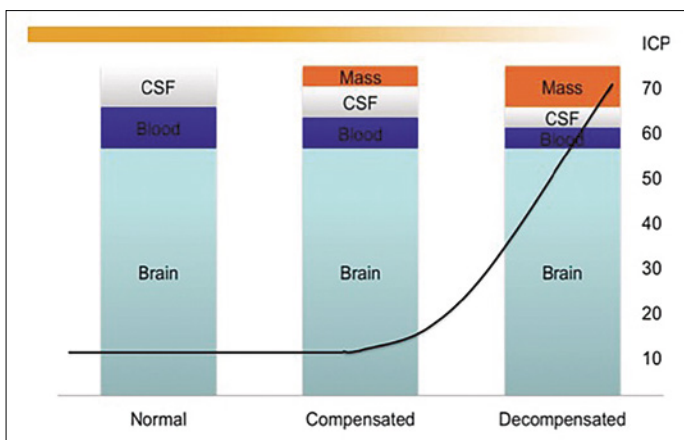
Fuente: elaboración propia.

**Clasificación**

La clasificación del coma de Glasgow (GCS) se utiliza para catalogar la gravedad de los TCE (tabla 1). También se utiliza la de Marshall, basada en seis hallazgos de la Tomografía Computarizada (TC)<sup>5</sup> (tabla 2).

**Presión intracraneal y neuromonitorización**

En condiciones normales, el contenido craneal mantiene un volumen constante y se divide en tres compartimentos (*teoría de Monro-Kellie*): parénquima cerebral (80%), líquido cefalorraquídeo (LCR) (10%) y sangre (10%)<sup>6</sup>. Si estos compartimentos sufren un aumento brusco de su volumen, los sistemas tampón evitan, en la fase inicial, el aumento de la presión intracraneal (PIC) desplazando LCR a la cisterna lumbar y en menor canti-



**Figura 1.** Relación PIC - Volumen intracraneal. CSF: Cerebrospinal Fluid = LCR, ICP: Intracranial pressure = PIC. Fuente: Principle Monro-Kellie. Memorial Hermann. Misher Neurosciences Institute. Houston.

**Tabla 2.** Clasificación de Marshall

Clasificación tomográfica de Marshall	
Categoría	Características
Lesión difusa I	No patología intracraneal visible en el TAC
Lesión difusa II	Cisternas presentes, pero con desviación de la línea media <0-5 mm y/o lesiones de densidad alta o mixta mayores a >25 cm <sup>3</sup>
Lesión difusa III	Cisternas comprimidas o ausentes, con desviación de línea media de 0-5 mm sin lesiones de densidad alta o mixta >25 cm <sup>3</sup>
Lesión difusa IV	Desviación de línea media >5 mm sin lesiones de densidad alta o mixta >25 cm <sup>3</sup>
Lesión evacuada con efecto de masa V	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión no evacuada con efecto de masa VI	Lesiones de densidad alta o mixta >25 cm <sup>3</sup>

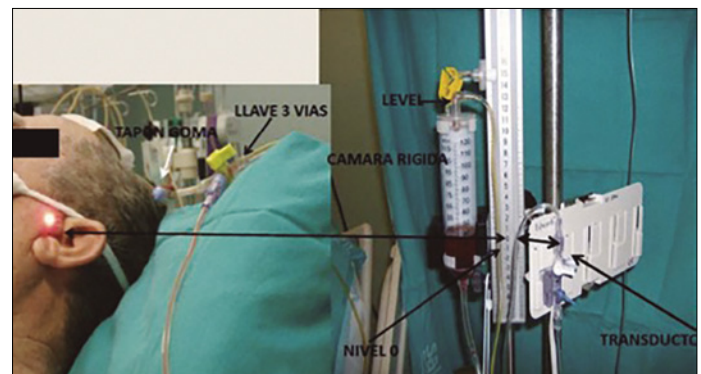
Fuente: Modificado de Acad Radiol. 2014; 21(5): 605-11.



**Figura 2.** Monitor y sensor de PIC. Camino®.

dad, sangre a venas yugulares extracraneales. Cuando la autorregulación falla, pequeños cambios de volumen condicionan grandes cambios de PIC (figura 1). La elevación de la PIC es el primer fenómeno indicativo de la falta de perfusión cerebral.

El tratamiento de esa elevación de la PIC es fundamental para reducir la mortalidad tras un TCE grave. El método de monitorización estándar es la colocación de un catéter intraventricular asociado o no a un sistema de drenaje de LCR<sup>6</sup> (figuras 2-4). El objetivo es mantener la PIC <20 mmHg y la PPC en torno a 60 mmHg para evitar tanto los fenómenos isquémicos como de edema cerebral. Según las *Guías para el manejo del TCE grave*<sup>3</sup> (nivel recomendación IIB), la PIC debería monitorizarse en pacientes con TCE grave y TC craneal patológico (hemato-



**Figura 3.** Colocación y del sistema de DVE. Nivel cero y cámara de drenaje. Fuente: UCI Traumatología H.U. Miguel Servet.



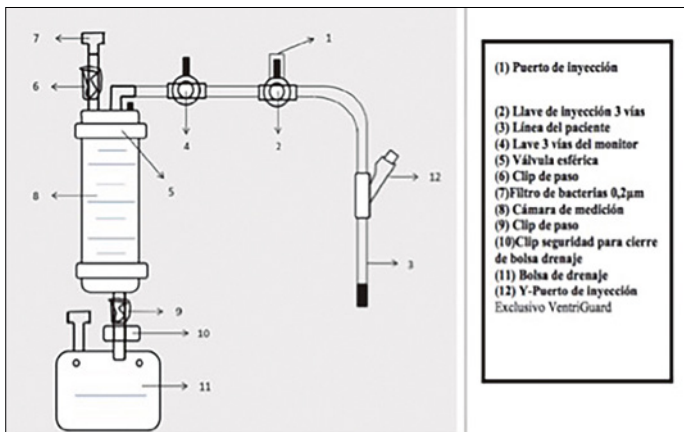


Figura 4. Partes del DVE. Fuente: desconocida.

mas, contusiones, edema, herniación o compresión de cisternas basales) o TC craneal normal y al menos dos de las siguientes: edad >40 años, descerebración uni o bilateral o Tensión Arterial Sistólica (TAS) <90 mmHg.

El valor, la morfología y los cambios de las ondas de PIC pueden alertarnos del fracaso de la autorregulación (figura 5).

El registro de las llamadas *ondas cardíacas* (transmisión del latido de vasos cerebrales) distingue tres improntas:

P1 (onda de percusión) representa el latido arterial sobre los plexos coroideos y refleja el flujo cerebral.

P2 (onda de Tidal) representa el LCR + Parénquima. El cambio de P2 puede alertar del fallo de la autorregulación siendo un indicador precoz de HIC.

P3 (onda dicrótica) representa el latido venoso retrógrado de las venas yugulares sobre corticales.

Las *ondas respiratorias* (Lundberg) confieren la forma sinusoidal al registro. Se distinguen:

*Ondas A* o en «plateau» representan la elevación de PIC mantenida (5-20 min), de gran amplitud (50-100mmHg; pueden verse en el paciente sano, pero de forma mantenida suponen compromiso de PPC e isquemia global.

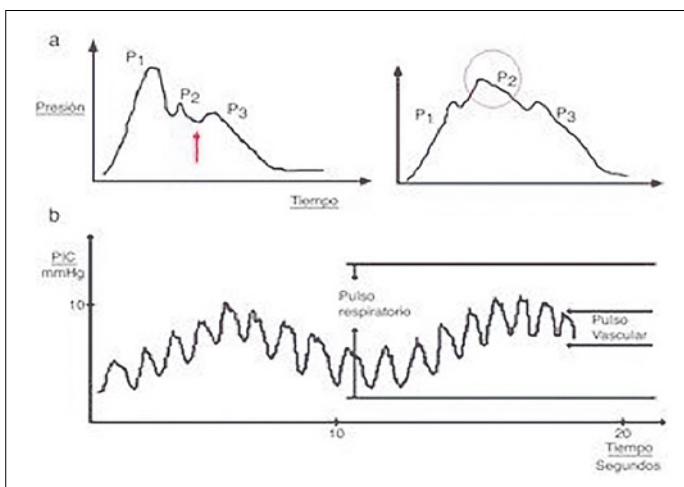


Figura 5. Registro PIC. A. Ondas cardíacas. Elevación de P2. B. Ondas respiratorias. Fuente: Conceptos básicos sobre la fisiología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. Neurología. 2015; 30(1): 16-22.

*Ondas B:* representan PIC <20 mmHg durante <2 min, casi siempre son variaciones reactivas del FSC (dolor puntual, aspiración de secreciones...), de amplitud 20-50 mmHg; pueden progresar a ondas A.

*Ondas C:* no patológicas (transmisión onda presión arterial). La exploración neurológica, junto al TC y la medición de PIC, se consideran la monitorización básica y mínima. Sin embargo, aunque el registro de la PIC ofrece una visión global intracraneal, también presenta limitaciones, entre ellas, la valoración de la fosa posterior; por ello, actualmente se recomienda complementar la monitorización de la PIC (nivel recomendación III)<sup>3</sup> con otras técnicas más específicas que ayuden a detectar el daño neurológico precozmente contribuyendo a un manejo óptimo e individualizado del TCE<sup>2-4,6-7</sup>.

Entre ellas:

– *Medidas de flujo:* regional

**Doppler transcraneal:** estudia la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (a través de sus ventanas temporal, orbitaria, basilar/suboccipital, submandibular) permitiendo distinguir 4 estadios evolutivos o patrones de flujo:

Patrón 1: PIC > TAD

La velocidad del FSC al final de la diástole es cero, persistiendo flujo solo durante la sístole. Corresponde a una situación de HTIC, considerándose un patrón de pre-paro circulatorio cerebral (figura 6).

Patrón 2: PIC ≥ TAS

Flujo reverberante, oscilante bifásico o diastólico invertido. Aparece un flujo anterógrado en sístole y diastólico retrógrado o invertido, siendo el flujo neto cerebral cero. Corresponde al cese de la PPC (figura 7).

Patrón 3: PIC > TAS

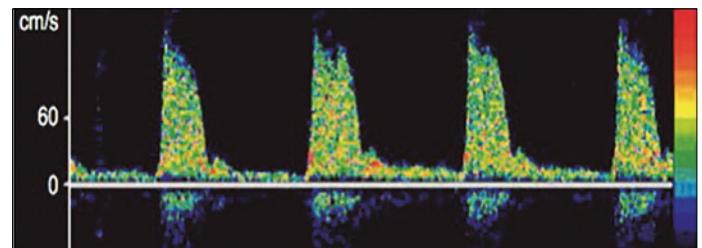


Figura 6. DTC. Patrón 1. Preparo circulatorio: Patrón sistólico de arteria cerebral media. Fuente: Escudero D. et al. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? Med Intensiva. 2015; 39(4): 244-50.

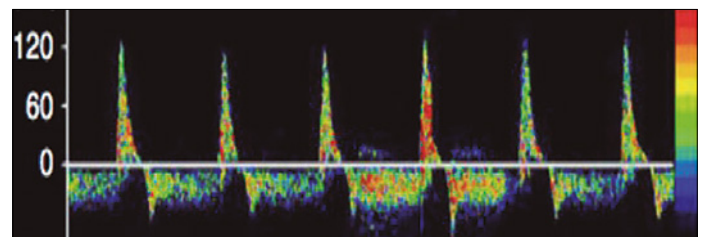
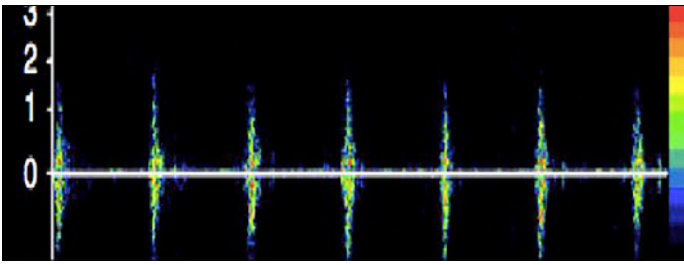


Figura 7. DTC. patrón 2. Paro circulatorio: Patrón de flujo diastólico invertido. Fuente: Escudero D. et al. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? Med Intensiva. 2015; 39(4): 244-50.



**Figura 8.** DTC. patrón 3. Paro circulatorio: Espigas sistólicas. Fuente: Escudero D. et al. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? Med Intensiva. 2015; 39(4): 244-50.

Espigas sistólicas: pequeñas ondas sistólicas anterógradas, cortas, puntiagudas, sin flujo en sístole ni diástole. Corresponde también al paro circulatorio cerebral (figura 8).

Patrón 4. PIC muy elevada con obstrucción de segmento proximal de arterias de la base del cráneo o ausencia de ventana sónica. Ausencia total de señal de flujo.

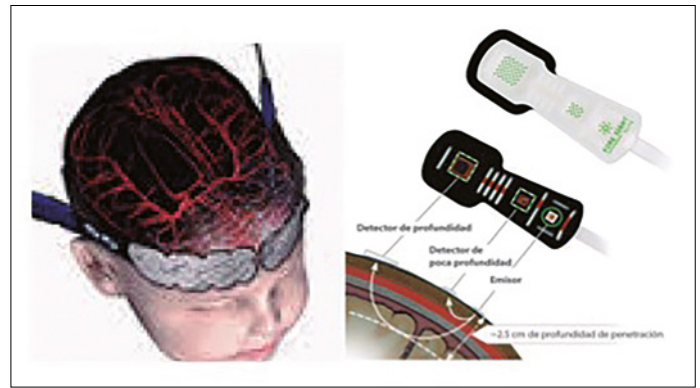
Entre sus ventajas destaca ser una técnica portátil, no invasiva, a pie de cama, de alta disponibilidad, barata, no afectada por depresores del SNC ni por la hipotermia. Sin embargo, requiere una curva de aprendizaje y debería realizarse en las mismas condiciones clínicas y por el mismo experto explorador, conociendo la posibilidad de falsos positivos (HSA inicial) y negativos (craniectomía descompresiva, drenaje ventricular, fracturas base de cráneo o anoxia cerebral)<sup>8</sup>.

– Medidas de oxigenación: regional

**NIRS** (near infrared spectroscopy) medida de saturación cerebral de O<sub>2</sub> mediante haces luz cercanos a los infrarrojos en la piel de la línea media frontal (región arteria cerebral media ACM y anterior ACA). Consta de dos detectores, para discriminar hueso y partes blandas de tejido cerebral. La intensidad de la luz que recibe cada uno de ellos se convierte en una señal eléctrica que se procesa y digitaliza, obteniendo valores de saturación (predominantemente del lecho vascular venoso) de los dos hemisferios cerebrales actualizados cada cuatro segundos. El valor normal oscila entre 60-80% (<50% o 20% basal se considera desaturación y >85% hiperflujo), siendo más valorable la tendencia que un valor absoluto<sup>9,10</sup> (figura 9).

**PtiO<sub>2</sub>** (presión tisular de oxígeno) cuantificación directa y continua de la presión tisular de O<sub>2</sub> mediante un electrodo de Clark inmerso en una solución electrolítica y envuelto en una membrana semipermeable que puede óxido-reducir el O<sub>2</sub> disuelto generando una corriente eléctrica proporcional (y cuantificable) a la pO<sub>2</sub> del medio. Representa el balance entre liberación-difusión-consumo O<sub>2</sub>. Incrementa la capacidad diagnóstica de la hipoxia cerebral (PIC solo detecta hipoxia isquémica). El catéter debe ubicarse en la sustancia blanca frontal a 2 cm de la línea media entre la ACA y ACM, preferiblemente en tejido no lesionado o área de penumbra próxima a la lesión encefálica, evitando áreas contundidas y hemorrágicas, comprobando, posteriormente, la correcta colocación y ausencia de complicación con un TC.

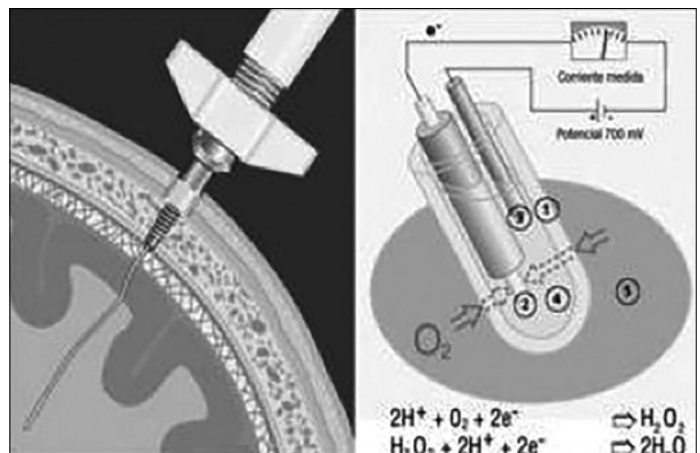
Tras la inserción del catéter, se precisa un tiempo de adaptación (aproximadamente dos horas) para evitar mediciones artefactualmente bajas tras el microtraumatismo. La calibración del catéter del sistema Licox<sup>®</sup> es automática y precisa la



**Figura 9.** NIRS. Fuente: oximetría cerebral no invasiva. Introducción y principios. Grupoaran. Sistema de oximetría tisular forehead. Edwards.

temperatura, manual o de forma continua, mediante un sensor cerebral conectado al monitor. Es un sistema de fácil manejo y mantenimiento, exacto y fiable sin complicaciones relevantes en la inserción y con capacidad para detectar casi todos los tipos de hipoxia cerebral (dudosa la que bloquea la cadena mitocondrial). Se aproxima por tanto al patrón oro de monitorización de hipoxia a pie de cama; sin embargo, se trata de una medida regional, invasiva, cara, con falta de evidencia y que requiere una adecuada interpretación, en contexto de monitorización multiparamétrica y de variables fisiológicas.

Los valores normales oscilan entre 30-50 mmHg. Existe correlación entre valores bajos y mal pronóstico neurológico: hipoxia leve-moderada ≤10 y severa <5 mmHg. Una PtiO<sub>2</sub> baja inicial no es sinónimo de isquemia, se debe comprobar la ubicación correcta, completar el periodo de adaptación y descartar malfunción del catéter con la «prueba de hiperoxia» o «de reactividad O<sub>2</sub>» (FiO<sub>2</sub> al 100% durante 10 minutos, incrementa rápida y notablemente la PtiO<sub>2</sub>; si no es así, considerar mal funcionamiento o microhematoma no visible en TC)<sup>6,10-12</sup>.



**Figura 10.** PtiO<sub>2</sub>. Véase el sensor insertado en sustancia blanca del lóbulo frontal. El electrodo de Clark consta de una membrana semipermeable al oxígeno (1) que recubre un cátodo (2) y un ánodo (3) bañados en una solución electrolítica (4), que a un potencial determinado genera una corriente proporcional a la pO<sub>2</sub> del tejido (5). Fuente: Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. Medicina Intensiva 2008; 32 (2): 81-90.



En caso de confirmar hipoxia, el objetivo es optimizar la liberación de O<sub>2</sub> y disminuir su consumo: FiO<sub>2</sub>, hematocrito, viscosidad de la sangre, gasto cardíaco, normotermia, sedo-analgesia, posición a 30°, PIC... (figura 10).

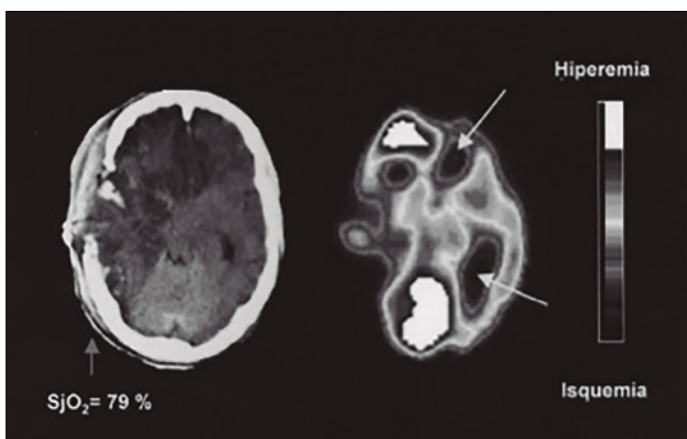
– *Medidas de oxigenación: global*

**SjvO<sub>2</sub>** (saturación venosa O<sub>2</sub> en el bulbo yugular) determina el equilibrio entre el aporte cerebral de O<sub>2</sub> (flujo sanguíneo cerebral, FSC) y la tasa metabólica. La medición se realiza a través de un catéter de fibra óptica de doble luz, colocado en el bulbo de la vena yugular, de forma retrógrada por técnica de Seldinger. En caso de lesión focal se coloca ipsilateral a la lesión y, si es difusa, en el lado de flujo dominante (predominantemente derecho). Cuantifica el porcentaje de oxihemoglobina mediante espectrofotometría y, por tanto, el riesgo de isquemia o hiperemia cerebral permitiendo optimizar la ventilación así como otras terapias. SjvO<sub>2</sub> es directamente proporcional al flujo FSC e inversamente proporcional consumo metabólico de O<sub>2</sub>.

El rango normal de flujo sanguíneo adaptado al consumo oscila entre 55-75%, considerándose riesgo de isquemia <55% (menor flujo, mayor consumo) y de hiperemia >75% (exceso de flujo, bajo consumo). Requiere experiencia en la técnica para obtener valores fiables y calibraciones periódicas<sup>10,13</sup> (figura 11 y tabla 3).

– *Medidas de metabolismo cerebral: regional*

**Microdialísis cerebral:** analiza los metabolitos (lactato, piruvato, glucosa, glutamato, glicerol...) detectados en el intersticio tisular cerebral, permitiendo conocer la eficiencia energética de ciertas rutas metabólicas y los productos de desecho de la lesión tisular. Valora la repercusión e intensidad de las alteraciones hemodinámicas y disponibilidad de oxígeno cerebral descritas anteriormente. Se compone de una sonda de doble luz, revestida con una membrana semipermeable de diálisis, por la que se perfunde una solución isotónica que permite el intercambio de sustancias a través de la membrana semipermeable, obteniéndose el microdializado. Corresponde también a una monitorización local, con implantación del catéter en zonas de riesgo de lesión



**Figura 11. SatjO<sub>2</sub>.** Paciente con valores de SjO<sub>2</sub> elevados en el contexto de una lesión cerebral postraumática. Fuente: Poca M. A. et al. *Métodos globales de monitorización de la hemodinámica cerebral en el paciente neurocrítico: fundamentos, controversias y actualizaciones en las técnicas de oximetría yugula. Neurocirugía 2005; 16: 4.*

secundaria y en el hemisferio no dominante en caso de lesión difusa. El incremento del ratio lactato-piruvato hace sospechar disfunción mitocondrial local y se asocia a peor pronóstico neurológico. El elevado coste de catéteres y reactivos, los recursos de personal para las mediciones y la falta de resultados de forma inmediata y continua (ofrece valores horarios) son las principales limitaciones de la técnica<sup>10,14</sup>.

– *Medidas electrofisiológicas: global*

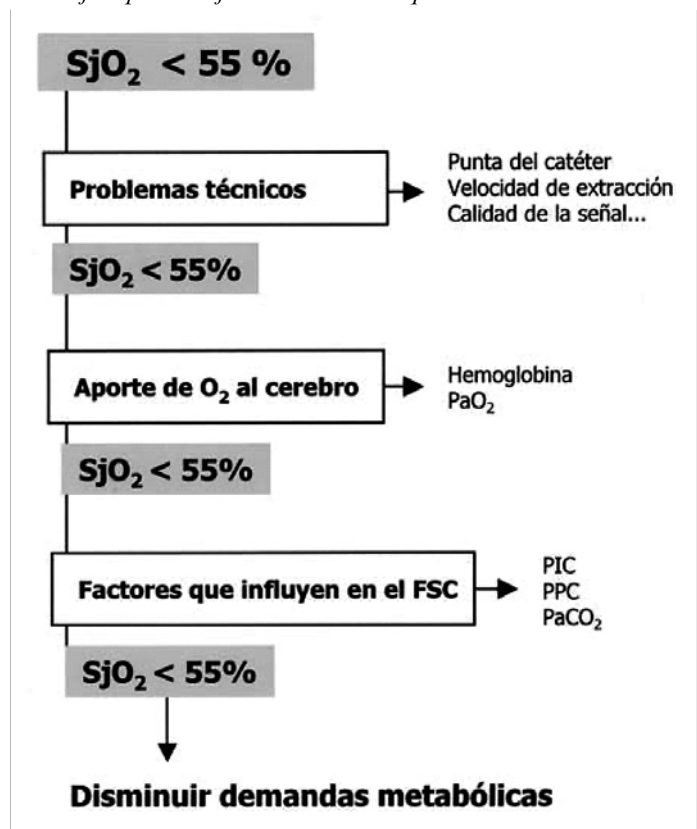
**Electroencefalograma (EEG):** medida de la actividad bioeléctrica y hemodinámica cerebral. Recientemente se ha demostrado que cambios en los patrones del EEG (bandas espectrales delta, theta y alfa) se correlacionan con cambios en la PPC, es decir existe una relación entre la actividad eléctrica medida por EEG, quizá incluso más precoz, y la PIC. Es una opción de monitorización no invasiva, que a pesar de sus limitaciones y necesidad de mayor evidencia, abre puertas para futuras investigaciones<sup>15</sup>.

Otras: potenciales evocados, Resonancia Magnética, BIS, termodifusión...

**Manejo inicial del TCE**






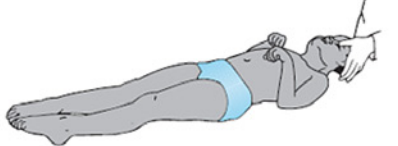


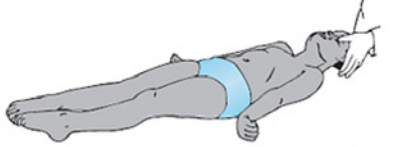


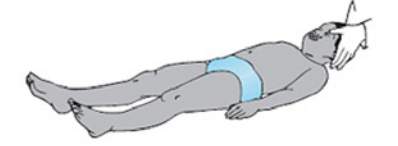
La asistencia inicial al politraumatizado comienza a nivel extrahospitalario aplicando los estándares establecidos de soporte vital avanzado al traumatismo (ATLS) y medidas de

**Tabla 3. Algoritmo de actuación frente a la detección de valores de la SjO<sub>2</sub> por debajo del umbral de isquemia**



Fuente: Poca M.A et al. *Métodos globales de monitorización de la hemodinámica cerebral en el paciente neurocrítico: fundamentos, controversias y actualizaciones en las técnicas de oximetría yugula Neurocirugía 2005; 16: 4.*

**Tabla 4.** Nivel de lesión cerebral y su expresión neurológica (reflejo fotomotor, oculocefálico y respuesta motora)

	Respuesta pupilar a la luz	Movimientos oculares reflejos	Respuesta motora al dolor
Diencefálica precoz			
Diencefálica tardía			
Mesencéfalo			
Protuberancia anular o bulbo raquídeo superior			

Fuente: Roger P et al. Neurología clínica, 7e.

neuroprotección precoz, que continuarán durante el traslado hasta el hospital más útil (salvo lesiones de riesgo vital que será hasta el hospital más cercano). Aunque inicialmente no precisen tratamiento neuroquirúrgico, los pacientes que han sufrido TCE deben ser manejados en hospitales con capacidad neuroquirúrgica y de neuromonitorización en UCI<sup>4,6,7</sup>.

**Medidas**

**Generales**

Las principales medidas generales en las que hacer hincapié son:

- Soporte hemodinámico. Se desaconseja la hipotensión permisiva tras TCE grave o lesión medular aguda por influencia deletérea sobre la LCS. Valorar la necesidad de vasopresores y/o inótropos si persiste TA media < 80 mmHg y/o compromiso de la contractilidad cardíaca<sup>16</sup>.
- Soporte respiratorio. Se recomienda intubación y ventilación mecánica invasiva. Normalizar la oxigenación (SaO<sub>2</sub>> 90%, PaO<sub>2</sub>> 80mmHg), evitando hipoxemia e hiperoxia y la ventilación (ph 7,35-7,45 y pCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg).
- Control metabólico: normoglucemia (110-180gr/dl), normonatremia. Mantener normovolemia. Preferibles soluciones salinas fisiológicas frente a coloides. Se desaconsejan soluciones hipotónicas en la resucitación<sup>16</sup>.
- Evitar los corticoides. *Estudio CRASH 1*.
- Ácido tranexámico (ATX). El reciente *Estudio CRASH 3* proporciona evidencia de que el ATX (bolo intravenoso de 1 gramo en 10 minutos y perfusión de 1 gramo en 8 horas) es

seguro en pacientes con TCE y que su administración dentro de las 3 horas de la lesión reduce las muertes relacionadas con lesiones craneales, principalmente lesiones leves y moderadas, sin reducción aparente en aquellos con lesiones graves<sup>17,18,19</sup>.

- Nutrición enteral precoz tras resucitación inicial y estabilización clínica a razón de 25-30 kcal/día con aporte de 1,2-2 gr/kg de proteínas<sup>20</sup>.
- Protección ocular.
- Higiene cavidad oral.
- Profilaxis del sangrado digestivo con inhibidores de la bomba de protones.

**Primer nivel<sup>6</sup>**

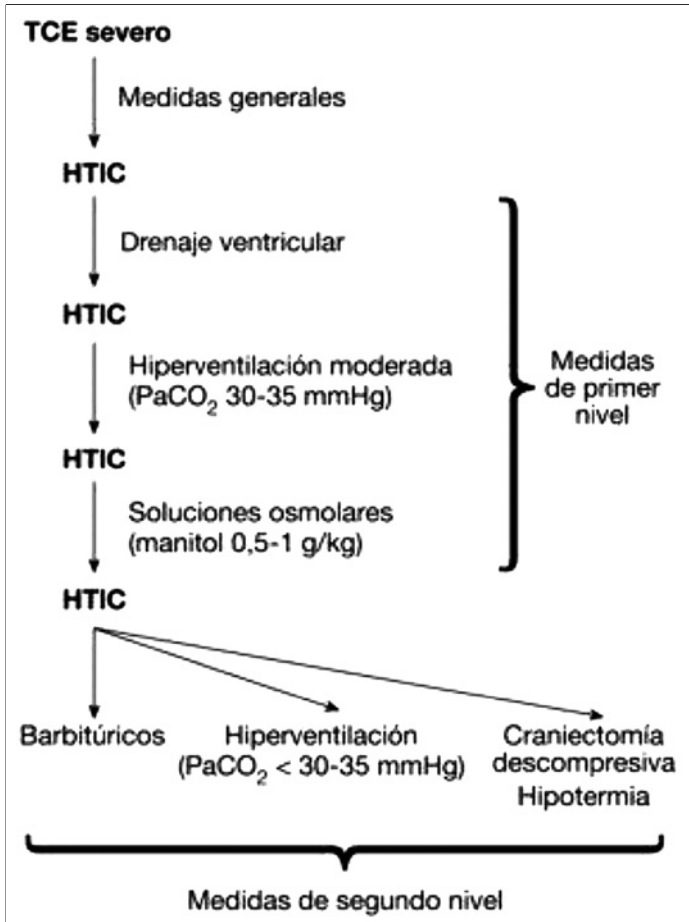
*Optimizar el retorno venoso yugular*

- Cabecero de la cama a 30-45° y posición neutra cabeza. Si embarazada, decúbito lateral izquierdo.
- Evitar maniobras que aumenten la presión torácica (más si PEEP elevada) y abdominal: permeabilidad de sonda vesical, nasogástrica, uso de relajantes musculares, laxantes o descompresión si se sospecha hipertensión abdominal.

*Disminuir el consumo metabólico cerebral*

- Sedación y analgesia óptimas, asociada a relajación muscular si precisa<sup>20</sup>.
- Normotermia.

**Tabla 5.** Medidas de primer y segundo nivel en el TCE



Fuente: Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. Med Intensiva. 2009; 33(1): 16-30.

*Mejorar la oxigenación cerebral*

- Hiperventilación moderada pCO<sub>2</sub> 25-30 mmHg (hiperventilación intensa pCO<sub>2</sub> ≤ 25 mmHg contraindicada las primeras 24h por riesgo de isquemia cerebral; si es posible monitorizar la oxigenación cerebral con SvjO<sub>2</sub> o PtiO<sub>2</sub>).
- Saturación O<sub>2</sub> > 90% y PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg.
- Normoperfusión: mantener Hto 30-33% y Hb 8-10g/dl, con necesidad de trasfusión si sangrado masivo o Hb < 7-8gr/dl. Descartadas otras causas de hipoxia, la neuromonitorización avanzada (PtiO<sub>2</sub> < 15 mmHg, SvjO<sub>2</sub> < 55-60%), las comorbilidades y la situación extracraneal podrían contribuir a la toma de decisiones en caso de incertidumbre transfusional y controversia por falta de evidencia, como es el caso de niveles de Hb 8-10g/dl<sup>21</sup>.

*Disminuir el edema cerebral*

- Solución hiperosmolar (osmoterapia): recomendado en bolos intermitentes durante 20' si HTIC, signos herniación transtentorial o deterioro neurológico progresivo no extracraneal, manteniendo una osmolalidad plasmática < 320 mOsm/kg y la natremia < 155 mEq/l.
  - Manitol 20% iv: 0,5-1 g/Kg iv en 15 minutos. Expansor del plasma y diurético osmótico. Riesgo de hipovolemia por poli-

uria e hipernatremia; edema cerebral de rebote, insuficiencia cardíaca y nefropatía osmótica son menos frecuentes.

- Suero salino hipertónico (SSH) iv al 3%, 7,2%, 20% o 23,4%: 0,5 ml/kg. Riesgo de hipervolemia e hipernatremia. Los últimos metaanálisis revelan mayor efectividad de SSH en HTIC refractaria por su efecto más sostenido sobre PIC y mayor efectividad sobre PPC<sup>22-23</sup>.
- Drenaje ventricular externo: permite monitorización de PIC y drenaje de LCR si precisa.
  - *Profilaxis anticonvulsiva precoz*: durante los primeros 7 días (p.ej: Levetiracetam)<sup>4,6</sup>.

*Segundo nivel<sup>b</sup>*

Medidas de rescate que deben ser individualizadas y monitorizadas. No son medidas profilácticas de neuroprotección precoz ni deben plantearse como medidas de rutina; solo valorar en casos de HTIC refractaria a tratamiento médico y quirúrgico máximos (tabla 5).

*Coma barbitúrico*: depresor del SNC por estímulo del inhibidor GABA que protege al cerebro de isquemia optimizando el consumo O<sub>2</sub>, FSC y PIC. Riesgo de hipotensión arterial, inmunodepresión e infección.

*Hiperventilación intensa*: PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg. Solo en una situación crítica de herniación cerebral.

*Hipotermia moderada (32-35 °C)*: Controversia. Los últimos estudios revelan que los TCE graves con PIC elevada podrían beneficiarse de la hipotermia terapéutica en las primeras 24 h, sin embargo, se requiere más investigación para recomendar estos resultados<sup>24,25</sup>.

*Cirugía*: Craniectomía descompresiva (CD) promete reducir la mortalidad pero, desgraciadamente, en muchos casos a costa del incremento de la discapacidad y un pronóstico neurológico controvertido o desfavorable. Es fundamental valorar de forma individual a cada paciente mediante una adecuada exploración (edad, comorbilidades, presentación clínica, signos neurológicos al inicio y progresivos), pruebas de neuroimagen (presencia de lesión evacuable, localización y tamaño de la lesión, signos de HTIC, deslizamiento de línea media, edema cerebral) y, por supuesto, la neuromonitorización multimodal. Todo ello ayudaría a predecir los candidatos con mayor probabilidad de beneficio y calidad de vida tras CD y el momento óptimo para realizarla.

En caso de estar indicada, debería realizarse de forma precoz. Se recomienda CD frontotemporoparietal grande (no menos 12 × 15 cm o 15 cm de diámetro) sobre frontotemporoparietal pequeña para reducir la mortalidad y mejorar los resultados neurológicos<sup>2,4,26-28</sup>.

Se espera que el ensayo randomizado RESCUE-ASDH (Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for patients Undergoing Evacuation of Acute SubDural Haematoma), en curso, ofrezca nuevos resultados.

**Hematomas extraparenquimatosos** (tabla 6 y figura 12)

Con frecuencia, el TCE grave conlleva la aparición de hematomas extra (subdural, epidural) o intraparenquimatosos que

**Tabla 6.** Hematoma subdural y epidural

	HEMATOMA SUBDURAL	HEMATOMA EPIDURAL
FRECUENCIA	+++	+
LOCALIZACIÓN	Entre duramadre y cerebro	Entre cráneo y duramadre
EDAD	Ancianos	Joven
PRONÓSTICO	Mal pronóstico por edema Elevada mortalidad y limitación fx	Mejor pronóstico
MECANISMO LESIÓN	Caidas	Traumatismos de alta energía (fractura temporal frecuente)
LESIÓN VASCULAR	Vena seno sagital superior	Arteria meníngea media
DETERIORO NEUROLÓGICO	Rápido desde inicio	Intervalo lúcido tras pérdida de conciencia
TC CEREBRAL	Colección media luna Cruza suturas (no confinado) No pasa hoz ni tentorio	Masa biconvexa bien definida No cruza suturas (confinado) Pasa hoz cerebral y tentorio
TRATAMIENTO	Craneotomía y evacuación urgente (según GCS, tamaño hematoma y desplazamiento línea media)	

Fuente: elaboración propia.

causan elevada morbimortalidad por el impacto de la lesión secundaria. A pesar de los avances, sigue sin haber consenso universal ni, por tanto, grandes cambios en el manejo de estos hematomas en los últimos años, por lo que la decisión de tratamiento conservador inicial o evacuación quirúrgica urgente, bien sea mediante craneotomía o craniectomía, y el momento siguen siendo controvertidos y dependientes de factores clínicos, neurológicos y radiológicos.

La neurocirugía urgente precoz se realiza, fundamentalmente, en hematomas epidurales y subdurales agudos; la tardía se relaciona más con el deterioro clínico, crecimiento de los hematomas durante el seguimiento en UCI o la PIC refractaria a medidas iniciales.

Se recomienda intervención quirúrgica urgente (craneotomía + evacuación) de los hematomas subdurales de grosor >10mm o desviación de línea media >5 mm, deterioro neurológico o GCS<9 y/o HTIC (PIC>20 mmHg)<sup>29-31</sup>. En el caso de los epidurales si el volumen del hematoma >30 ml, independientemente del GCS, deterioro neurológico o GCS <9 y/o anisocoria<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

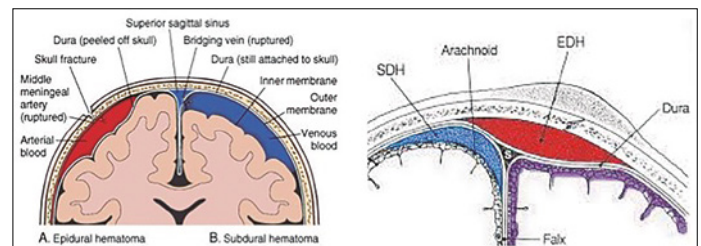
La morbimortalidad que generan las lesiones neurológicas derivadas de un TCE grave suponen un importante problema a nivel mundial, sobre todo entre los más jóvenes.

El manejo de la HTIC requiere una valoración individualizada multidisciplinar y dinámica, clave para prevenir nuevas lesiones cerebrales. Desafortunadamente, no se han experimentado grandes cambios, a pesar de los numerosos ensayos clínicos, llevados a cabo en los últimos años.

Conocer en profundidad la fisiopatología de la lesión cerebral y aplicar la neuromonitorización multimodal específica puede guiar en la instauración del tratamiento adecuado a tiempo y mejorar el pronóstico neurológico del paciente crítico.

## AGRADECIMIENTOS

A los Servicios de Medicina Intensiva del Hospital General de la Defensa, y del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.



**Figura 12.** Hematoma epidural (rojo) y subdural (azul). Fuente: Radiology department Abd Fares epidural and subdural hematomas.

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberdi, F., Garcia, I., Atutxa, L., Zabarte, M. (2016) Grupo de trabajo de trauma y neurointensivismo de SEMICYUC. Epidemiología del trauma grave. *Med Intensiva*. 40 (6): 327-47.
- A. M., C., J. S., S. L. *et al.* (2020). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*. 87: 427-34.
- Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C. *et al.* (2017). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 80 (1): 6-15.
- Alted López, E., Bermejo Aznárez, S. y Chico Fernández, M. (2009). Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. *Med Intensiva*. 33 (1): 16-30.
- Mata-Mbemba, D., Mugikura, S., Nakagawa, A. *et al.* (2014). Early CT findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: Marshall and Rotterdam CT scoring systems compared in the major academic tertiary care hospital in northeastern Japan. *Acad Radiol*. 21 (5): 605-11.
- Rodríguez-Boto, G., Rivero-Garvía, M., Gutiérrez-González, R., y Márquez-Riva, J. (2015). Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología* 30 (1): 16-22.
- Hawryluk, G. W. J., Aguilera, S., Buki, A. *et al.* (2019). A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International severe traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 45 (12): 1783-1794.
- Escudero, D., Otero, J., Quindós, B. y Vina, L. (2015). Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico?. *Med Intensiva*. 39 (4): 244-50.
- Roldán, M. y Kyriacou, P. A. (2021). Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Traumatic Brain Injury (TBI). *Sensors (Basel)*. Febrero 24; 21 (5): 1586.

10. Poca, M. A., Sahuquillo, J., Mena, M. P. *et al.* (2005). Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopía por infrarrojos. *Neurocirugía*, 16: 385-410.
11. Marín-Caballeros, A. J., Murillo-Cabezas, F., Domínguez-Roldán, J. M. *et al.* (2008). Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Medicina Intensiva*. 32 (2) 81-90.
12. Hays, L. M. C., Udy, A., Adamides, A. A. *et al.* (2022). Effects of brain tissue oxygen (PbtO<sub>2</sub>) guided management on patient outcomes following severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *A. J. Clin Neurosci*. 99: 349-58.
13. Zhong, W., Ji, Z. y Sun, C. A. (2021). Review of Monitoring Methods for Cerebral Blood Oxygen Saturation. *Healthcare*; 9: 1104.
14. Venturini, S., Bhatti, F., Timofeev, I. *et al.* (2022). Microdialysis-Based Classifications of Abnormal Metabolic States after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *Neurotrauma*.
15. Sanz-García, A., Pérez Romero, M., Pastor, J. *et al.* (2019). ¿Es posible obtener información de la presión intracranial a partir de la actividad electroencefalográfica?. *Rev. Neurol*. 68: 375-83.
16. Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J. *et al.* (2013). Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. Abril 19; 17 (2) :R76.
17. Brenner, A., Belli, A., Chaudhri, R., *et al.* (2020). CRASH-3 trial collaborators. Understanding the neuroprotective effect of tranexamic acid: an exploratory analysis of the CRASH-3 randomised trial. *Crit Care*. Noviembre 11; 24 (1): 560.
18. Mahmood, A., Needham, K., Shakur-Still, H. *et al.* (2021). CRASH-3 Intracranial Bleeding Mechanistic Study Collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial. *Eur J Trauma Emerg Surg*. Febrero 47 (1) :261-68.
19. Roberts, I., Shakur-Still, H., Aeron-Thomas, A. *et al.* (2021). Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. *J. Health Technol Assess*. 25 (26): 1-76.
20. Godoy, D. A., Videtta, W., Santa Cruz, R. *et al.* (2020). Cuidados generales en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave: consenso latinoamericano *J. N. Med Intensiva*. 44 (8): 500-8.
21. Egea-Guerrero, J. J., García-Sáez, I. y Quintana-Díaz, M. (2022). Trigger transfusional en el paciente con traumatismo craneo-encefálico grave. *Medicina Intensiva* 46, pp. 157-60.
22. Shi, J., Tan, L., Ye, J. y Hu, L. (2020). Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 99 (35): e21655.
23. Gu, J., Huang, H., Huang, Y. *et al.* (2019). Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev*. 42 (2): 499-509.
24. Chen, H., Wu, F., Yang, P. *et al.* (2019). A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Critical Care* 23 (1): 396.
25. Andrews, P. J., Sinclair, H. L., Rodríguez, A. *et al.* (2018). Therapeutic hypothermia to reduce intracranial pressure after traumatic brain injury: the Eurotherm3235 RCT. *Health Technol Assess*. 22 (45): 1-134.
26. Cooper, D. J., Rosenfeld, J. V., Murray, L. *et al.* (2020). Patient Outcomes at Twelve Months after Early Decompressive Craniectomy for Diffuse Traumatic Brain Injury in the Randomized DECRA Clinical Trial. DECRA Trial Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *J. Neurotrauma*. 37 (5): 810-16.
27. Sahuquillo, J. y Dennis, J. A. (2019). Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 (12): CD003983.
28. Hutchinson, P. J., Kolias, A. G., Tajsic, T. *et al.* (2019). Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury: Consensus statement. *Acta Neurochir*. 161 (7): 1261-74.
29. Pierre, L. y Kondamudi, N. P. (2022). Subdural Hematoma. [Actualizado 5 septiembre 2022]. *StatPearls*.
30. Phan, K., Moore, J. M., Griessenauer, C. *et al.* (2017). Craniotomy Versus Decompressive Craniectomy for Acute Subdural Hematoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 101: 677-85.
31. Manivannan, S., Spencer, R., Marei, O. *et al.* (2021). Acute subdural haematoma in the elderly: to operate or not to operate? A systematic review and meta-analysis of outcomes following surgery. *BMJ Open*, 11.
32. Khairat, A. y Waseem, M. (2022). Epidural Hematoma. [Actualizado 7 agosto 2022]. *StatPearls*.

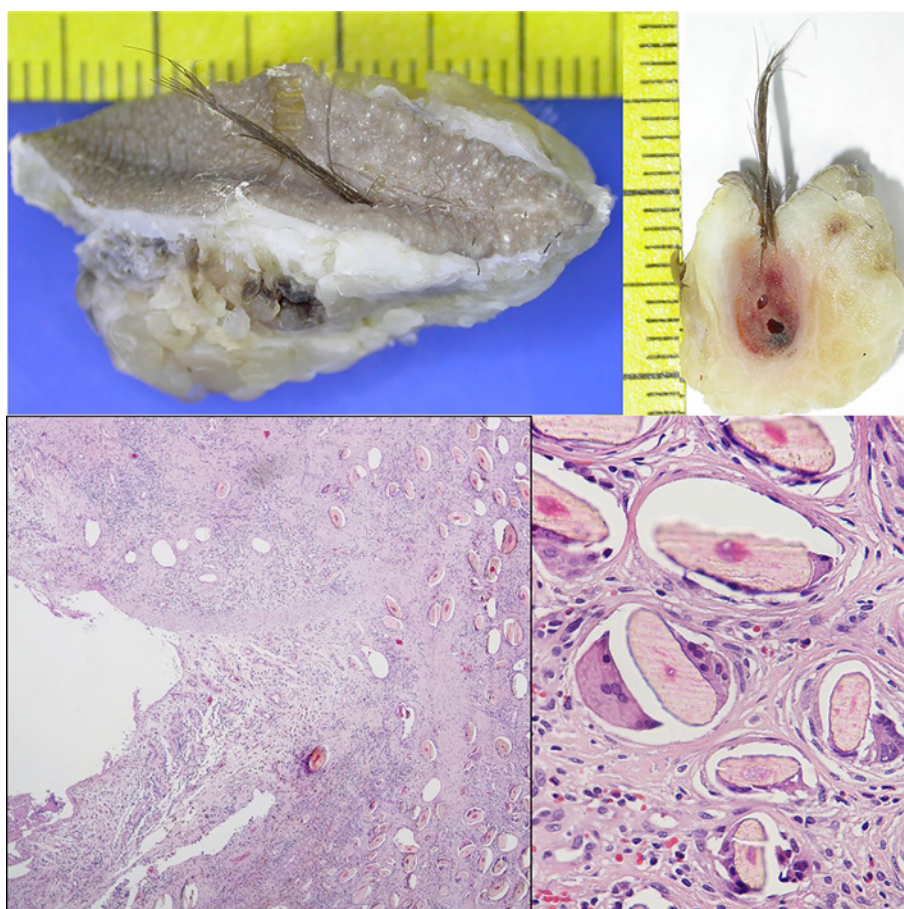


## Lesión pilosa dolorosa en región sacrocoxígea

Sáez-García MA.<sup>1</sup>, Ferrara-Coppola C.<sup>2</sup>, Baena-Romero V.<sup>2</sup>, Scavarda-Lamberti A.<sup>2</sup>, Ortega-Núñez MA.<sup>3</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 61-62, ISSN: 1887-8571

Paciente de 23 años de edad con antecedentes personales de septoplastia por traumatismo previo en el gimnasio. Acude al médico de cabecera aquejado de dolor en la zona superior de la región interglútea desde hace 4 días, acompañado de manchas sanguinolentas en la ropa interior de esa zona, sin fiebre ni otra sintomatología. Refiere haber presentado un cuadro de dolor en la misma región hace 2 años, en esa ocasión sin secreciones, que cedió tras la administración de analgésicos. El paciente es derivado a la consulta de cirugía general donde deciden, tras una exploración física y estudio preoperatorio, realizar una cirugía programada. Bajo anestesia local y sedación se practica exéresis en bloque de la lesión con cierre primario de la herida (imagen macroscópica tras la fijación en formol).



**Figura 1.** Superior: Pieza cutánea de resección (izquierda) y corte transversal medial (derecha). Inferior: Cortes histológicos, tinción Hematoxilina-Eosina 40x (izquierda) y 400x (derecha).

<sup>1</sup> Teniente coronel médico especialista. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

<sup>2</sup> Médico especialista adjunto. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa, Madrid.

<sup>3</sup> Médico. Profesor Asociado Histología UAH. Centro Universitario de la Defensa, Madrid.

**Dirección para correspondencia:** Miguel Ángel Sáez García. Hospital Central de la Defensa. Glorieta del Ejército, n.º 1, 28047 Madrid. msaegal@oc.mde.es

Recibido: 20 de febrero de 2023

Aceptado: 01 de marzo de 2023

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100013

## Diagnóstico: Sinus pilonidal

Los sinus pilonidales son lesiones de partes blandas que pueden aparecer en cualquier región vellosa del cuerpo aunque tienen predilección por las áreas pilosas y de compresión. Por ello, su localización más habitual es la línea media sacrocoxígea. La historia natural de la enfermedad presenta dos fases, una de inflamación aguda con formación de abscesos y trayectos fistulosos, y otra crónica con la formación del sinus o quiste en la que con frecuencia se observa una reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño y fibrosis cicatricial.

Su incidencia se estima en 25/100.000, más frecuente en edades comprendidas entre los 15 y los 40 años, con predilección en los hombres (3/1), pacientes de piel morena y con abundante vello corporal. Se han considerado factores de riesgo la hiperhidrosis y la obesidad<sup>1</sup>.

Sobre el origen del sinus pilonidal sacrocoxígeo se han descrito distintas teorías. Algunos autores señalan que son procesos congénitos con manifestación tardía que corresponderían a quistes dermoides. La mayoría de los investigadores señalan, por el contrario, que el origen es adquirido como consecuencia de una mezcla de varios acontecimientos como son: la retención de los tallos pilosos por taponamiento del infundíbulo en superficie, la ubicación atípica de los bulbos pilosos con sentido de crecimiento anormal que origina daño en el conectivo dérmico adyacente y los microtraumatismos continuos de la zona, tal y como se describió en la llamada «enfermedad del conductor del Jeep». El origen de la enfermedad dentro de los miembros de una familia se debe, probablemente, al hecho de compartir costumbres y actividades, más que por una condición hereditaria<sup>2</sup>.

Cuando se recibe una pieza quirúrgica con juicio clínico de sinus pilonidal fistulizado es importante teñir los márgenes quirúrgicos. La intención es señalar en los cortes microscópicos si la inflamación aguda o trayecto fistuloso se interrumpe bruscamente o queda incluido en la pieza, en cuyo caso se observará tejido conectivo sano adyacente al foco inflamatorio.

Podemos observar en la imagen superior izquierda un ojal cutáneo que presenta una hendidura media o rafe que nos revela la ubicación sacrocoxígea, y en la zona central de la pieza se evidencia un penacho atípico de elementos pilosos. En la imagen superior derecha, correspondiente a un corte transversal del ojal cutáneo, observamos un espacio de aspecto quístico y tejido inflamado. No se observan trayectos ni orificios fistulosos pero sí tallos pilosos con trayectoria anómala.

El estudio histopatológico también será variable en función de la fase en la que se haya realizado la resección aunque no es infrecuente el solapamiento de signos de cada una. Podremos identificar un denso infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos conformando un absceso, un tejido de granulación e infiltrado inflamatorio crónico granulomatoso con grandes células gigantes que fagocitan tallos pilosos, o pequeños cúmulos de linfocitos en un estroma muy colagenizado pero sin evidencia de tallos pilosos, que representaría la fase final o cicatricial del proceso.

En la imagen microscópica del caso, en la panorámica, observamos una estructura pseudoquística rodeada de tejido de granulación y tallos pilosos. En el detalle de la misma imagen observamos que esos pelos están siendo fagocitados por células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, produciendo una reacción inflamatoria crónica granulomatosa.

El sinus pilonidal se manifiesta con los signos clásicos de la inflamación: dolor, calor, tumor y rubor. La presión sobre la zona abscesificada ocasionará trayectos fistulosos. Cuando el orificio de salida aboca a la superficie epidérmica se observará un drenaje espontáneo, normalmente de una mezcla de material sanguíneo y purulento.

El diagnóstico diferencial del sinus pilonidal fistulizado debe hacerse con las fistulas perianales, los forúnculos y la hidrosadenitis regional. En recién nacidos y niños, así como en pacientes de edad avanzada puede ser necesario realizar estudios con técnicas de imagen como ecografía de partes blandas o radiografía para descartar procesos como espina bífida, lesiones óseas líticas u osteomielitis o tumores neurogénicos en los primeros y, otras entidades degenerativas o neoplásicas, en los adultos de edad avanzada. Una historia clínica completa y una correcta exploración física suelen ser suficientes para abordar el tratamiento quirúrgico y su confirmación diagnóstica tras el estudio histopatológico<sup>3</sup>.

Se considera que el tratamiento de elección es el quirúrgico. Según la forma de presentación y la fase evolutiva en la que se encuentre la enfermedad puede plantearse una técnica quirúrgica resectiva o no resectiva. La extracción en bloque del sinus y los trayectos fistulosos se considera la mejor opción para la curación sin recidivas.

Independientemente de la técnica empleada es necesario realizar un control y seguimiento de la lesión para hacer un diagnóstico precoz de las posibles recidivas, cuyo riesgo puede disminuirse con depilación láser o rasurado y manteniendo seca la zona. La degeneración neoplásica carcinomatosa es la complicación más grave que puede presentarse y se estima en alrededor del 0,01% de los pacientes con sinus pilonidal recurrente<sup>4</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. G. Boulanger, E. Abet, A.G. Brau-Weber, F. Leclair, F. Denimal, M.H. Jean, et al. Is histological analysis of pilonidal sinus useful? Retrospective analysis of 731 resections. *Journal of Visceral Surgery*. 2018; 155(3): 191-194. ISSN 1878-7886. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2017.10.013>.
2. King ES. The nature of the pilonidal sinus. *Aust N Z J Surg*. 1947 Jan; 16(3): 182-92.
3. Martín Martín E, Pérez San José C, Cotano Urruticoechea JR, Atín del Campo V, Aguinalde Pinedo M, Sabas Olabarria JA, et al. Quistes del desarrollo en el espacio presacro en el adulto. *Gastroenterol Hepatol*. 2002; 25(10): 601-604. doi: 10.1016/s0210-5705(02)70324-5. PMID: 12459123.
4. Couto-González I, González-Rodríguez FJ, Vila I, Brea-García B, García-Vallejo L, Soldevila-Guilera S, et al. Neoplastic degeneration of chronic sacrococcygeal pilonidal sinus: report of seven cases and literature review. *Cir Cir*. 2022; 90(3): 345-352. doi: 10.24875/CIRU.20001422. PMID: 35636935.

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## (Revisadas Mayo – 2023)

**Sanidad Militar** la Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España publicará las observaciones, estudios e investigaciones que supongan avances relevantes para la Sanidad Militar. Se dará prioridad a los trabajos relacionados con la selección del personal militar, el mantenimiento y recuperación de su estado de salud, la epidemiología y medicina preventiva la medicina pericial y forense, la logística sanitaria y la medicina de urgencia y catástrofe. Acogerá igualmente las opiniones personales e institucionales que expresen ideas novedosas y ponderadas o susciten controversias para beneficio de sus lectores. También serán bienvenidas las colaboraciones espontáneas sobre historia y humanidades en especial las que tengan relación con la Sanidad Militar.

Lo publicado en **Sanidad Militar** no expresa directrices específicas ni la política oficial del Ministerio de Defensa. Los autores son los únicos responsables de los contenidos y las opiniones vertidas en los artículos.

**Sanidad Militar** asume y hace propios los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en las revistas biomédicas», acordados por el International Committee of Medical Journal Editors<sup>1</sup>.

Salvo en circunstancias excepcionales, **Sanidad Militar** no aceptará documentos publicados con anterioridad o artículos remitidos paralelamente para su publicación en otra revista.

Los trabajos a publicar como «Artículos originales» y «Revisiones», serán sometidos a un proceso de revisión por pares, por parte de expertos en el tema del artículo. Pero la decisión final sobre su publicación compete exclusivamente al Comité de Redacción. El resto de artículos permite la revisión por un solo experto.

Es preferible que los artículos no vayan firmados por más de 6 autores. Las cartas al director no deberían ir firmadas por más de 4 autores. Los firmantes como autores deben estar en condiciones de acreditar su calidad de tales.

Los colaboradores pueden dirigir sus manuscritos para ser incluidos en alguna de las siguientes secciones de la Revista:

**Artículos originales.**—Estudios retrospectivos o prospectivos, ensayos clínicos, descripción de series, trabajos de investigación clínica o básica. La extensión no superará 4.000 palabras de texto o 20 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 8 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 50 referencias bibliográficas. Deben acompañarse de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

**Comunicaciones breves.**—Observaciones clínicas excepcionales o artículos científicos que no precisen más espacio. La extensión no superará 2.000 palabras de texto o 10 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 4 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 20 referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

**Revisiones.**—Trabajos de revisión sobre temas específicos. La extensión no será mayor de 5.000 palabras de texto o 25 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). El número de tablas y figuras permitidas es de 10. No se pone límite al número de referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

**Notas técnicas.**—Aspectos puramente técnicos, de contenido sanitario militar, cuya divulgación pueda resultar interesante. La extensión no superará 1.000 palabras de texto o 7 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Se aceptará un máximo de 4 tablas y figuras. Deben acompañarse de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

**Cartas al Director.**—Puntualizaciones sobre trabajos publicados con anterioridad en la Revista, comentarios u opiniones, breves descripciones de casos clínicos... Su extensión no será mayor de 500 palabras de texto o dos páginas (incluyendo la bibliografía) y podrán ir acompañadas de una tabla o figura. Se permitirá un máximo de 6 referencias bibliográficas. No llevarán resumen.

**Historia y humanidades.**—Artículos sobre historia de la medicina, farmacia, veterinaria, o la sanidad militar, ética, colaboraciones literarias... Se seguirán las mismas normas que para los Artículos originales.

**Imagen problema.**—Imagen radiológica, anatomopatológica, o foto que pueda dar soporte y orientar a un proceso clínico. Deberán ocupar un máximo de dos páginas, incluyendo en el texto, la presentación del caso, la ilustración, el diagnóstico razonado y la bibliografía.

**Informes.**—Con una extensión máxima de 10 páginas a doble espacio y hasta 4 ilustraciones.

**Crítica de libros.**—Las reseñas o recensiones de libros y otras monografías tendrán una extensión máxima de 500 palabras o dos páginas de texto. Los autores de la reseña deben dar la referencia bibliográfica completa: autores, título, número de tomos, idioma, editorial, número de edición, lugar y año de publicación, número de páginas y dimensiones.

**Editoriales.**—Sólo se admitirán editoriales encargados por el Consejo de Redacción.

Otras secciones.—De forma irregular se publicarán artículos con formatos diferentes a los expuestos: artículos especiales, legislación sanitaria militar, problemas clínicos... Sugerimos a los colaboradores interesados en alguna de estas secciones que consulten con la Redacción de **Sanidad Militar**, antes de elaborar y enviar sus contribuciones.

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Utilice papel blanco de tamaño DIN A4. Escriba únicamente en una cara de la hoja. Emplee márgenes de 25 mm. No emplee abreviaturas en el título ni en el resumen. Numere todas las páginas consecutivamente en el ángulo inferior derecho.

### PÁGINA DEL TÍTULO

Ponga en esta hoja los siguientes datos en el orden mencionado: (1) Título del artículo; el título debe reflejar el contenido del artículo, ser breve e informativo; evite en lo posible los subtítulos. (2) Nombre y apellidos de los autores, ordenados de arriba abajo en el orden en que deben figurar en la publicación. A la derecha del nombre de cada autor escriba la institución, el departamento y la ciudad. En el caso de personal militar debe constar también su empleo. (3) Nombre y apellidos, dirección completa, teléfono y fax (si procede) del autor responsable de mantener la correspondencia con la Revista. (4) Nombre, apellidos y dirección del autor a quien deben solicitarse las separatas de los artículos. Es preferible no dar la dirección del domicilio particular. (5) Las subven-

ciones, becas o instituciones que han contribuido al estudio y cuál fue la contribución (material, fármacos, financiera...). (6) Al pie de la página escriba un título breve de no más de 40 espacios, incluyendo caracteres y espacios en blanco.

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Escriba un resumen de hasta 150 palabras si no está estructurado y hasta 250 palabras si está estructurado. Los Artículos originales y las Revisiones deben llevar un resumen estructurado. Los resúmenes estructurados de los Artículos originales constarán de los siguientes encabezamientos: Antecedentes y Objetivos, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Los resúmenes estructurados de las Revisiones se organizarán atendiendo al siguiente esquema de encabezamientos: Objetivos, Fuentes de datos, Selección de estudios, Recopilación de datos, Síntesis de datos, Conclusiones. Para más detalles sobre cómo elaborar un resumen estructurado consulte JAMA 1995;273(1):29-31. En el resumen puede utilizar oraciones y frases de tipo telegráfico, pero comprensibles (por ejemplo Diseño.- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego). Procure ser concreto y proporcionar los datos esenciales del estudio en pocas palabras.

Separadas del resumen, e identificadas como tales, escriba 3 a 6 palabras u oraciones cortas que describan el contenido esencial del artículo. Es preferible atenerse a los **medical subject headings** (MeSE) que se publican anualmente con el número de enero del Index Medicus.

### TEXTO

Procure redactar en un estilo conciso y directo, con frases cortas. Use un máximo de cuatro niveles subordinados, en el siguiente orden: nivel 1: **MAYÚSCULAS Y NEGRILLA**; nivel 2: **minúsculas negrilla**; nivel 3: **Minúsculas subrayadas**; nivel 4: **minúsculas en cursiva**. Comience todos los niveles en el margen izquierdo de la página, sin sangrados ni tabulaciones. No aplique al cuerpo del texto otros resaltes (negrillas, subrayados, cursivas, cambios de tipo y tamaño de letra...).

No use abreviaturas que no sean unidades de medida, si no las ha definido previamente. En relación con el empleo militar, unidades militares, despliegue de unidades y otras abreviaturas y signos convencionales, se seguirán las normas contenidas en el «Reglamento de abreviaturas y signos convencionales para uso de las Fuerzas Armadas, 5.ª ed. Madrid: Ministerio de Defensa. Secretaría General Técnica, 1990», declarado de uso obligatorio para las Fuerzas Armadas por O.M. 22/1991, de 22 de marzo. Sin embargo, defina previamente los que sean menos conocidos.

En lo posible, organice los **Artículos originales** en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Material y métodos; (3) Resultados; (4) Discusión; (5) Bibliografía. Organice las **Comunicaciones breves** (por ejemplo, casos clínicos) en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Métodos; (3) Observación(es) clínica(s); (4) Discusión; (5) Bibliografía. Hay comunicaciones breves que pueden requerir otro formato. Estructure las **Revisiones** en las siguientes partes: (1) Introducción y objetivos; (2) Fuentes utilizadas; (3) Estudios seleccionados; (4) Métodos de recopilación de datos; (5) Síntesis de datos; (6) Discusión; (7) Conclusiones y (8) Bibliografía.

Añada Título breve/ Short title. Sumario/Summary: En un párrafo único, separando los apartados con punto y seguido. Los diferentes apartados irán en negrita y en mayúscula solo la primera letra.



## ASPECTOS ÉTICOS

Al respecto, consulte los «Requisitos uniformes...»<sup>1</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Escriba los agradecimientos, antes de la Bibliografía. Cerciórese de que todas las personas mencionadas han dado su consentimiento por escrito para ser nombradas. Consulte, a este respecto, los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en revistas biomédicas»<sup>1</sup>.

## CITAS Y BIBLIOGRAFÍA

Numere las referencias por orden de citación en el texto, no alfabéticamente. Mencione únicamente la bibliografía importante para el tema del artículo. Haga las citas en el texto, tablas y figuras en números arábigos en superíndice, ordenados de menor a mayor. Una por guiones el primero y último números consecutivos –si son más de dos números– y separe por comas los no consecutivos. En el formato de las referencias bibliográficas, utilice las abreviaturas de las revistas del Index Medicus. Hasta 6 autores nombre todos ellos; si hay más de seis autores nombre los seis primeros, seguidos de «et al.». Ejemplos de referencias:

Artículo de una revista

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

Capítulo de un libro con varios autores y direcciones  
Marcus R, Couston AM. Water-soluble vitamins: the vitamin B complex and ascorbic acid. En: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8 ed. New York: Pergamon Press, 1990:1530-1552.

Libro con autor(es) personales

Gastaut H, Broughton R. Ataques epilépticos. Barcelona: Ediciones Toray, 1974:179-202.

## TABLAS Y FIGURAS

Tenga en cuenta que el número de ilustraciones ha de ser el mínimo posible que proporcione la información estrictamente necesaria.

En el caso de las tablas, identifique el título en el encabezamiento de la tabla; en el caso de las figuras, identifique el título en el pie de la figura. Los títulos han de ser informativos pero breves. Explique en el pie de cada ilustración todos los símbolos y abreviaturas no convencionales utilizados en esa ilustración. Asigne números arábigos a las tablas y figuras por orden de mención en el texto.

## TABLAS

No emplee tablas para presentar simples listas de palabras. Recuerde que señalar unos cuantos hechos ocupa menos espacio en el texto que en una tabla. Las tablas han de caber en una página. Si no pudiera ajustar los datos de una tabla a una página, es preferible que la divida en dos o más tablas. Si usa un procesador de textos, en las tablas utilice siempre justificación a la izquierda y no justifique a la derecha. No use rayado horizontal o vertical en el interior de las tablas; normalmente bastarán tres rayas horizontales, dos superiores y una inferior. Los datos calculados, como por ejemplo los porcentajes, deben ir redondeados. Si los estadísticos no son significativos, basta con que ponga un guión. Utilice, salvo excepciones justificadas, los siguientes valores de la probabilidad («p»): no significativo (ns), 0,05, 0,01, 0,001 y 0,0001; puede usar símbolos para cada

uno, que explique en el pie de la tabla. No presente las tablas fotografiadas.

## FIGURAS

Busque la simplicidad. Recuerde que una figura sencilla aporta más información relevante en menos tiempo. No use representaciones tridimensionales u otros efectos especiales. En los gráficos con ejes no desperdicie espacio en blanco y finalice los ejes a no más de un valor por encima del último dato reflejado. En los gráficos con representaciones frecuenciales (histogramas...), emplee si es posible los datos directos (entre paréntesis puede poner los porcentajes), o bien remita a la Redacción una copia tabulada de todos los datos utilizados para la representación, de forma que sea posible valorar como se construyó el gráfico.

Las fotografías enviadas en formato papel deben ser de buena calidad. Rellene una etiqueta adhesiva con los siguientes datos: número de figura (por ejemplo F-3), primer apellido del primer autor y una indicación de cual es la parte superior de la figura (por ejemplo, una flecha); después pegue la etiqueta en el dorso de la fotografía. No escriba directamente en el dorso de la fotografía ni adhiera nada con clips, pues podría dañarse la imagen. Si desea hacer una composición de varias fotografías, remita una fotocopia de la misma, pero no pegue los originales en una cartulina. Las radiografías deben ser fotografiadas en blanco y negro. Las microfotografías deben llevar incluida la escala interna de medida; en el pie se darán los valores de la escala y la técnica de tinción. Las fotografías en las que aparezca una persona reconocible han de acompañarse del permiso escrito y firmado de la misma, o de sus tutores, si se trata de un incapacitado legalmente.

Asegúrese de que todas las tablas y figuras se citan en el texto. También puede enviar el material fotográfico como diapositivas, pero asegúrese de que vayan rotuladas adecuadamente (número de figura, primer apellido del primer autor e indicación de la parte superior de la figura).

## CARTA DE PRESENTACIÓN

Adjunte al manuscrito una carta de presentación dirigida al Director de Sanidad Militar y firmada por todos los coautores. En la carta haga constar lo siguiente: (1) que todos los autores se responsabilizan del contenido del artículo y que cumplen las condiciones que les cualifican como autores; (2) cómo se podría encuadrar el trabajo en la Revista (Artículo original, Comunicación breve...) y cuál es el tema básico del artículo (por ejemplo, medicina aeroespacial); (3) si los contenidos han sido publicados con anterioridad, parcial o totalmente, y en qué publicación; (4) si el artículo ha sido sometido paralelamente a la consideración de otro Consejo de Redacción; (5) si puede haber algún conflicto de intereses, como por ejemplo la existencia de promotores del estudio; (6) se acompañará documento firmado por los autores cediendo los derechos de autor.

Acompañe a la carta un documento con el permiso firmado de las personas nombradas en los agradecimientos, de las personas reconocibles que aparezcan en las fotografías y del uso de material previamente publicado (por parte de la persona que ostente los derechos de autor).

Cuando se proporcionen datos sobre personal militar, localización de unidades, centros u organismos militares o el funcionamiento interno de los mismos, los autores deberán hacer una declaración independiente de que los datos que se hacen públicos en el artículo no están sujetos a restricciones de difusión por parte del Ministerio de Defensa. Sanidad Militar podrá recabar de las autoridades la autoriza-

ción pertinente cuando considere que afecta a datos sensibles para la Defensa.

Si hubiera habido publicación previa del contenido del artículo, parcial o completa, debe acompañar una copia (original, separata o fotocopia) de lo publicado y la referencia completa de la publicación (título de la publicación, año, volumen, número y páginas).

## ENVÍO DEL MANUSCRITO

Remita la carta de presentación, los permisos correspondientes, las publicaciones de carácter militar o realizadas en población militar necesitarán el permiso, por escrito, de las autoridades militares competentes. Dos copias de buena calidad del manuscrito y dos juegos completos de las tablas y figuras que deberán ir en Times New Roman 10 a simple espacio, a la siguiente dirección:

**Revista Sanidad Militar**  
**Edificio de Cuidados Mínimos (Planta Baja)**  
**Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»**  
**Glorieta del Ejército, s/n**  
**Madrid 28047**

Remita todo el material en un sobre resistente, incluyendo las ilustraciones en otro sobre de papel grueso. Separe las fotografías entre sí por hojas de papel blanco y limpio. Es imprescindible remitir también el texto, las tablas y las figuras, en soporte informático. Asegúrese de proteger todo bien, para evitar que se deteriore en el transporte por correo.

Es preferible utilizar el correo electrónico en lugar del correo postal, con lo que ganaremos agilidad, utilizando la dirección: [medicinamilitar@oc.mde.es](mailto:medicinamilitar@oc.mde.es)

## ACUSE DE RECIBO Y COMUNICACIÓN POSTERIOR CON LOS AUTORES

Dentro de las 48 horas de la recepción de un manuscrito se comunicará a los autores su recepción. Se dará un número de identificación del trabajo, que será la referencia a la que han de hacer mención los autores en sus comunicaciones con la Redacción. Si el envío se hubiera realizado mediante correo electrónico, el acuse de recibo se realizará por ese medio y con igual plazo.

El autor que figure como corresponsal se responsabilizará de mantenerse en contacto con los restantes coautores y de garantizar que aquéllos aceptan la forma definitiva acordada finalmente. Si durante el proceso de revisión, el autor corresponsal cambia de dirección, debe notificar a la Redacción de la Revista la nueva dirección y teléfono de contacto.

Para la corrección de los defectos de forma, los autores deberán ponerse en contacto con el Director ejecutivo o el Redactor Jefe a la dirección postal o correo electrónico ya mencionados.

## CORRECCIÓN DE PRUEBAS DE IMPRENTA

Una vez acordada la forma definitiva que tomará el artículo, y poco antes de su publicación, se remitirá a los autores una prueba de imprenta para su corrección, que debe ser devuelta en un plazo de 3 días.

## PUBLICIDAD PREVIA A LA PUBLICACIÓN

Una vez remitido un artículo para su publicación en **Sanidad Militar**, se entiende que los autores se comprometen a no difundir información sustancial referente al mismo, en tanto no se haya publicado o bien se libere a los autores del compromiso.

Para una información más detallada se sugiere consultar los «Requisitos uniformes...»<sup>1</sup>.



Incluida en el IME, IBECS,



SUBSECRETARÍA DE DEFENSA  
SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA

SUBDIRECCIÓN GENERAL  
DE PUBLICACIONES  
Y PATRIMONIO CULTURAL

