

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2019** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 136 (03)

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

Joaquín Poch Broto

*Presidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Director Científico

Eduardo Díaz-Rubio García

*Vicepresidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez

*Académica de Número de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Consejo Editorial

Joaquín Poch Broto

Manuel Díaz-Rubio García

Eduardo Díaz-Rubio García

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Vicente Calatayud Maldonado

Carlos Seoane Prado

Gonzalo Piédrola Angulo

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

Imprenta

Gráficas Alhambra

Producción



Comité Científico

Francisco Alonso Fernández · *Psiquiatría*

Pedro Sánchez García · *Farmacología*

José Antonio Clavero Núñez · *Obstetricia*

Joaquín Poch Broto · *Otorrinolaringología*

Diego M. Gracia Guillén · *Bioética*

Gonzalo Piédrola Angulo · *Epidemiología Hospitalaria*

Juan del Rey Calero · *Microbiología y Parasitología Médica*

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · *Endocrinología Experimental*

Emilio Gómez de la Concha · *Inmunología Clínica*

Enrique Casado de Frías · *Pediatría*

Francisco José Rubia Vila · *Fisiología*

Juan Jiménez Collado · *Biología del desarrollo y Genética*

Manuel Díaz-Rubio García · *Medicina Interna*

Guillermo Suárez Fernández · *Ciencias Veterinarias*

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · *Rehabilitación*

Miguel Lucas Tomás · *Estomatología*

José Luis Carreras Delgado · *Medicina Física*

Julián García Sánchez · *Oftalmología*

Enrique Moreno González · *Cirugía General*

Francisco González de Posada · *Arquitectura e Ingeniería Sanitarias*

María del Carmen Maroto Vela · *Microbiología y Parasitología Médica*

Enrique Blázquez Fernández · *Biología Molecular*

Federico Mayor Zaragoza · *Farmacología*

Antonio Campos Muñoz · *Histología*

Carlos Seoane Prado · *Ciencias Químicas*

Manuel Escudero Fernández · *Ginecología*

Alfredo Robledo Aguilar · *Dermatología*

José Ramón de Berrazueta Fernández · *Cardiología*

Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*

José María Gil-Vernet Vila · *Urología*

Vicente Calatayud Maldonado · *Neurocirugía*

Manuel Serrano Ríos · *Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*

José Miguel García Sagredo · *Genética Humana*

Alberto Galindo Tixaire · *Ciencias Físicas*

José Manuel Ribera Casado · *Gerontología y Geriatria*

María Castellano Arroyo · *Medicina Legal*

Gabriel Téllez de Peralta · *Cirugía Torácica*

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · *Anatomía Patológica*

Ana María Villegas Martínez · *Hematología y Hemoterapia*

Luis Martí Bonmatí · *Radiología y Radiodiagnóstico*

Javier Sanz Serrulla · *Historia de la Medicina*

José A. Obeso Inchausti · *Neurología*

Arturo Fernández-Cruz Pérez · *Medicina Social*

José Antonio Rodríguez Montes · *Cirugía General*



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en España.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2019. Anales RANM

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

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

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

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL



CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



**UNA OBRA IMPRESCINDIBLE
PARA TODOS LOS PROFESIONALES
DE LA SALUD**



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

índice

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

LOS CORONAVIRUS CORONAVIRUSES Carmen Maroto Vela; Gonzalo Piédrola Angulo	235
LA EDAD DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO DONOR AGE IN LIVER TRANSPLANTATION Carlos Jiménez Romero; Oscar Caso Maestro; Alberto Marcacuzco Quinto; Iago Justo Alonso	239
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA POSTRASPLANTE POSTTRANSPLANTATION METABOLIC BONE DISEASE Federico Hawkins Carranza; María Begoña López Álvarez; María Ángeles Valero Samuy; Sonsoles Guadalix Iglesias; María Soledad Librizzi; Guillermo Martínez Díaz Guerra	249
NUEVOS PARADIGMAS Y PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA EN ESPAÑA NEW PARADIGMS AND PERSPECTIVES IN CANCER RESEARCH IN SPAIN Santiago Ramón y Cajal Agüeras	256
LA VISIÓN CROMÁTICA CHROMATIC VISION Julián García Sánchez	262
LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN OFTALMOLOGÍA OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ON OPHTHALMOLOGY Herbert Stern Diaz	268
ABUSOS Y MALOS TRATOS A LAS PERSONAS MAYORES ELDER ABUSE AND MISTREATMENT José Manuel Ribera Casado; Montserrat Lázaro del Nogal	275
LA EVIDENCIA EN HUMANOS DE LA TRANSFERENCIA ONTOGÉNICA DEL YUNQUE AL OÍDO MEDIO THE EVIDENCE IN HUMANS OF ONTOGENIC TRANSFER OF THE INCUS TO THE MIDDLE EAR José Francisco Rodríguez Vázquez	283
PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO INTEGRAL PREVENTION OF CERVICAL CANCER Vidart JA.; Cortés J.	287
ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN LA ENFERMEDAD, EN EL DESARROLLO Y EN LA EVOLUCIÓN: PROYECTO NUCLEOMA ORGANIZATION OF CHROMATIN IN DISEASES, DEVELOPMENT, AND EVOLUTION: NUCLEOME 4D PROJECT José Miguel García Sagredo	292
POTENCIAL DE LOS POLIFENOLES DE LA DIETA (EXTRAÍBLES Y NO EXTRAÍBLES) EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS POTENTIAL OF DIETARY EXTRACTABLE AND NON-EXTRACTABLE POLYPHENOLS IN THE PREVENTION OF CARDIOEMTAOBLIC DISEASES Jara Pérez Jiménez	298
ÍNDICE ANALES 136 (01, 02, 03)	308
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	312

REVISIÓN

LOS CORONAVIRUS
CORONAVIRUSESMaría del Carmen Maroto Vela¹; Gonzalo Piédrola Angulo²¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología y Parasitología Médica²Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Epidemiología Hospitalaria**Palabras clave:**Coronavirus;
Síndrome Respiratorio
Agudo Severo;
Síndrome Respiratorio
de Oriente Medio;
Síndrome Respiratorio
de Wuhan.**Keywords:**Coronaviruses;
SARS;
SARS in Saudi Arabia;
Respiratory
Syndrome in Wuhan.**Resumen**

Se estudian las características generales de los coronavirus, las cepas productoras de las últimas tres graves pandemias aparecidas, el diagnóstico clínico y microbiológico, así como el tratamiento y medidas preventivas a tomar.

Abstract

The general characteristics of coronaviruses, the strains responsible for the last three major pandemics, as well as the clinical and microbiological diagnosis, together with the appropriate treatment measures, are studied.

INTRODUCCIÓN

La familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocononavirinae*, incluye una amplia variedad de **coronavirus**. Estos son patógenos reconocidos en humanos, mamíferos y aves.

REVISIÓN

Los coronavirus son virus ARN grandes, de 70-80nm, con el genoma de mayor tamaño entre los virus ARN conocidos, de 27 a 32 kb. Son de simetría helicoidal (11-13nm de diámetro), monocatenarios de sentido positivo y poliadenilados. Están empaquetados junto con una proteína (nucleocápside). El virus posee el ARN vírico más largo conocido.

La organización del genoma tiene un orden característico (1):

5' - replicasa, gen de las espículas (S), gen de la envoltura (E), gen de la membrana (M), gen de la nucleocápside (N)-3'

Además de estas proteínas estructurales, el genoma también codifica una proteasa (tipo quimiotripsina), una replicasa (polimerasa), una helicasa y una hemaglutinina-esterasa. El gen S codifica una glicoproteína S que se une a los receptores de la célula huésped, produce la fusión de la membrana y permite la penetración del virus (2).

En la envoltura vírica se encuentran al menos tres estructuras proteicas: proteína M de membrana, proteína E cuya función principal es el ensamblaje viral, y la glicoproteína S en las espículas (spike), antes citadas. Las espículas de 20nm de longitud, son como pétalos, y conforman unas proyecciones muy espaciadas en la superficie de la partícula, que acaban en un copete más amplio, dando la forma que recuerda a una corona, que es el origen del nombre de estos virus (figura 1). Son responsables de la unión a receptores y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes (3).

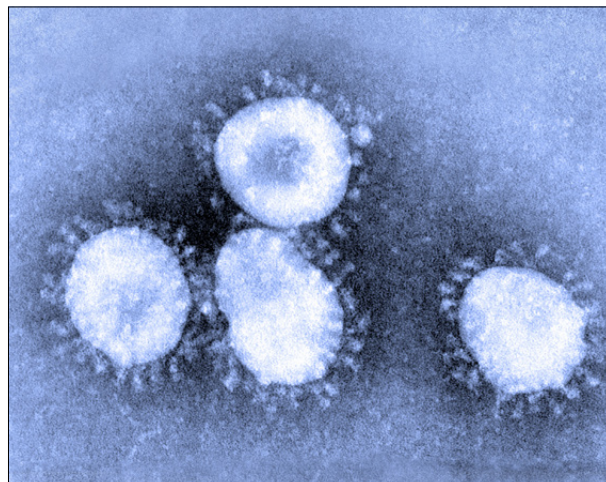


Figura 1. Coronavirus Covid-19 de la neumonía de Wuhan.

Autor para la correspondencia

Gonzalo Piédrola Angulo

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

Todos los coronavirus se desarrollan exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas. Su gemación se produce a vesículas citoplásmicas procedentes de las membranas del retículo endoplásmico pre-Golgi. Estas vesículas cargadas de virus son expulsadas seguidamente por vía secretora exocítica (3). Las partículas víricas resultantes, aunque de 70-80nm, son pleomorfas.

Los coronavirus son difíciles de cultivar a partir de los productos del enfermo. Algunas cepas se han desarrollado en cultivos de células diploides humanas, pero la mayoría se han aislado en cultivos de órganos de tráquea humana embrionaria. Su crecimiento se demuestra por el cese del movimiento ciliar y la observación del virus por microscopía electrónica o microscopía electrónica inmune. Sin embargo, algunas cepas se han podido adaptar en cultivos celulares, lo que ha permitido la práctica de encuestas serológicas en la población, mediante reacciones de neutralización, fijación del complemento y ELISA. Mediante la primera se comprobó que alrededor del 50% de los niños de 5-7 años y el 80% de adultos presentan anticuerpos, que indican infecciones anteriores (4).

Los coronavirus se identificaron en la década de 1960. Actualmente se clasifican en cuatro géneros (alfa, beta, gamma y delta-coronavirus), y siete variedades de ellos son conocidas como **patógenos humanos** (hCoV-), pertenecientes a los alfacoronavirus y a los betacoronavirus.

Cuatro de ellos, denominados hCoV-229E, hCoV-NL63, hCoV-OC43 y hCoV-HKU1, causan infecciones leves frecuentes y prácticamente infectan a todas las personas en diversas ocasiones en la vida (conjuntivitis, infección respiratoria o gastrointestinal).

En los últimos años, se han descrito tres brotes epidémicos importantes causados por otros coronavirus:

SRAS-CoV: El síndrome respiratorio agudo y grave (SRAS, también conocido como SARS y SRAG) se inició en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China), afectó a más de 8.000 personas en 37 países y provocó más de 700 muertes. La mortalidad del SRAS-CoV se ha cifrado en el 10% aproximadamente.

MERS-CoV: El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita (5). Se han notificado hasta octubre de 2019 más de 2.400 casos de infección en distintos países, con más de 800 muertes. La letalidad es, por tanto, del 35%. El papel de los dromedarios en la difusión de este virus parece asegurado. Según se desprende del análisis de varios genomas, se cree que el virus se originó en **murciélagos** y se transmitió a los camellos en algún momento de un pasado lejano (6).

Covid-19: El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron a la OMS varios casos de neumonía en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei. Se trataba de un agente no identificado, distinto a los conocidos. Una semana más tarde, el 7 de enero, las autoridades chinas confirmaron que habían identificado un nuevo coronavirus, que provisionalmente se denomi-

nó 2019-nCoV. Desde entonces el goteo de nuevos infectados por el coronavirus Covid-19 ha sido continuo y su transmisión de persona a persona se ha acelerado. Los casos declarados de neumonía de Wuhan superan ya a los de la epidemia de SRAS, pero la tasa de mortalidad es más baja. El virus se encuentra clasificado provisionalmente en el grupo de los betacoronavirus, y filogenéticamente muestra una secuencia genética que coincide con la del SARS-CoV en un 80%. No obstante, en un principio, parece menos virulento y con una mortalidad significativamente inferior.

En 1965, Tyrrell y Bynoe (7) cultivaron un virus obtenido de la vía respiratoria de un niño con resfriado común, mediante pases en cultivos de tráquea embrionaria humana. Posteriormente por microscopía electrónica se comprobó la presencia de partículas similares al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. A partir de ese momento el número de coronavirus aislados de animales aumentó rápidamente, identificándose en enfermedades de ratas, ratones, pavos y otras aves, bovinos, camellos y dromedarios, rumiantes salvajes, ballenas beluga, perros, gatos, conejos y cerdos, con manifestaciones clínicas en el sistema digestivo, sistema nervioso central, hígado y otros. Pero los estudios genéticos comprobaron que la relación genética más cercana era con los virus de los murciélagos. Así el MERS-CoV resultó tener una estrecha relación con los coronavirus de murciélago HKU4 y KHU 5 (8). El SRAS-CoV comenzó con la propagación de un virus del murciélago estrechamente relacionado, primero con civetas del Himalaya y otros animales de los mercados de animales salvajes vivos. Y después al ser humano en la provincia de Guangdong (China); el virus se adaptó mediante mutación y probablemente por recombinación, hasta que se transmitió con facilidad entre seres humanos (9).

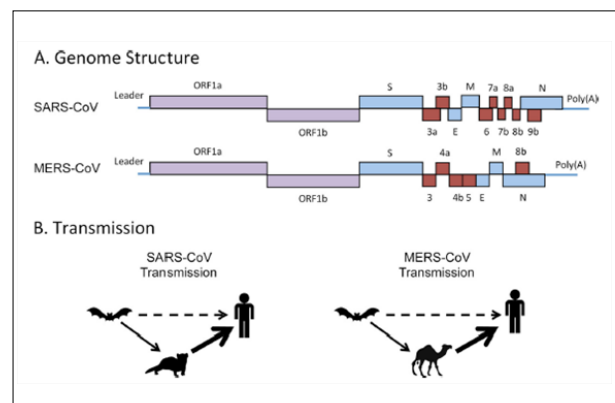


Figura 2. Estructura genética y transmisión de los virus SARS-CoV y MERS-CoV y sus distintos tipos de transmisión: murciélagos y civeta en el primero, y murciélagos y dromedarios en el segundo (6)

Gran parte de los coronavirus no son peligrosos y se pueden tratar de forma eficaz o no necesitan tratamiento. De hecho, la mayoría de las personas contraen en algún momento de su vida un coronavirus, generalmente durante su infancia. Aunque son más frecuentes en otoño o invierno, se pueden adquirir en cualquier época del año.

Como en otros virus que causan infecciones respiratorias, e incluso neumonías, cuando se transmiten en humanos, el contagio se produce generalmente por vía respiratoria, a través de las **gotitas y núcleos góticos de Wells**, que las personas producen cuando tosen, estornudan o al hablar. Por inoculación de voluntarios por vía nasal, los virus se multiplican en la mucosa de las vías respiratorias superiores y a los tres días, coincidiendo con la aparición de los síntomas, pueden demostrarse en la secreción nasal. También podrían transmitirse por fómites y SARS-CoV ha sido aislado de lágrimas.

Los síntomas principales de las infecciones por coronavirus suelen ser poco específicos:

- Secreción y goteo nasal.
- Tos.
- Fatiga.
- Dolor de garganta y de cabeza.
- Fiebre.
- Escalofríos y malestar general.
- Dificultad para respirar (disnea)

Tras un periodo de incubación de 1-2 a 12 días, puede aparecer fiebre, tos, disnea y otras alteraciones de la respiración; también se han notificado síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea. Tal y como ocurre con el virus de la gripe, los síntomas más graves (y la mayor mortalidad) se registra tanto en personas mayores como en aquellos individuos con inmunodepresión o con enfermedades crónicas como diabetes, algunos tipos de cáncer o enfermedad pulmonar crónica. Así pueden aparecer bronquitis, neumonía, fallo renal, e incluso la muerte.

El diagnóstico clínico del cuadro de las infecciones por coronavirus, sólo tiene el valor de que si aparecen los síntomas en una persona que ha tenido contacto con un infectado por los virus epidémico o pandémico, o si se encuentra en cuarentena, debe ser inmediatamente hospitalizado, para comprobar por el laboratorio de que se trata de un nuevo caso de la enfermedad.

El cultivo es un método lento (8-10 días) y requiere laboratorios muy especializados, por lo que en los Centros de Referencia seleccionados, la técnica que se realiza es la determinación de la presencia del ARN vírico específico, técnica más rápida y exacta. Para ello se utilizan técnicas de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), mediante el uso de distintos cebadores y detectores. Es una técnica de gran sensibilidad y rapidez.

Las muestras deben ser tomadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluido el uso de los equipos de protección personal adecuado para virus respiratorios. Las muestras recomendadas son las del tracto respiratorio inferior, incluidos el esputo, el lavado broncoalveolar y el aspirado traqueal (cuando sea posible

según los criterios médicos). Sin embargo, cuando la toma de una muestra del tracto respiratorio inferior no es posible, las muestras del tracto respiratorio superior también son útiles. En general, se recomienda la toma con hisopos nasofaríngeo y orofaríngeo combinados (los hisopos deben colocarse y transportarse en un mismo tubo con medio de transporte viral). Aunque no se recomienda el muestreo de contactos asintomáticos de forma rutinaria, si se considera necesario de acuerdo con las guías nacionales, se deben considerar la toma muestras de las vías respiratorias superiores para este tipo de estudios. Las muestras deben mantenerse refrigeradas (4-8 °C) y enviarse al laboratorio (central, nacional o de referencia) donde se procesarán dentro de las 24-72 horas de la toma. Si no se pueden enviar muestras dentro de este período, se recomienda congelarlas a -70 °C (o menos) hasta que se envíen (asegurando que se mantenga la cadena de frío). El envío de muestras sospechosas a laboratorios de referencia o centros colaboradores fuera del país y por vía aérea debe cumplir con todas las normas internacionales (IATA) para Sustancias Biológicas de Categoría B.

Actualmente el diagnóstico del virus Covid-19 se realiza con técnicas de RT-PCR en tiempo real. Se recomienda hacerlo de forma secuencial, en primer lugar se utiliza una técnica de cribado frente a un segmento común (el gen E) al nuevo coronavirus y otros virus de la misma familia (SARS y SARS-Like), y si esta es positiva se debe realizar una nueva RT-PCR de confirmación, frente a un fragmento genómico específico del Covid-19, como el gen RdRP (de la RNA polimerasa RNA-dependiente). En todos estos casos se enviarán muestras para pruebas confirmatorias al Centro Nacional de Referencia. La duración aproximada de la técnica es de tres horas.

Se han diseñado pruebas de anticuerpos con virus obtenidos mediante cultivos celulares, así como con técnicas de inmunofluorescencia indirecta o análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas. Las técnicas más comunes son el ensayo de inmunoenzimas (ELISA), la inmunofluorescencia (IF) y el Western blot (WB), pero el más usado en el SARS-CoV fue el test de neutralización. Pueden detectarse anticuerpos IgM a las 2-3 semanas y durante un periodo de tiempo limitado, apareciendo los anticuerpos IgG unos diez días después del inicio de la fiebre, y están ya presentes en todos los pacientes a las cuatro semanas.

En casos de infecciones por coronavirus **SRAS, MERS CoV y Covid-19**, es necesario el **ingreso hospitalario, lo que se hace tanto para tratar al enfermo como para aislarlo, y así prevenir nuevos casos. El tratamiento de las infecciones graves por coronavirus consiste exclusivamente en medidas de soporte**. Son pocos los autores que recomiendan fármacos antivíricos. Por ello, se usan dosis altas de esteroides para reducir la inflamación pulmonar y un soporte respiratorio con oxígeno; en ocasiones se puede precisar antibióticos, pero solo en caso de que aparezcan infecciones bacterianas, es decir, sobreinfecciones. El tratamiento se suele adaptar en función de la gravedad del paciente, ya que hay casos en los que se producen neumonías graves, pero en otros las manifestaciones son leves.

En las últimas pandemias por los tres tipos de coronavirus arriba citados, además del ingreso de los afectados, es imprescindible someter a una cuarentena de 14 días a los contactos, comprobando periódicamente si se han infectado o no. Para ello, se dedican salas especiales de un área determinada de los hospitales, donde las medidas de aislamiento son del máximo nivel.

Al principio, muchos de los pacientes en el brote en Wuhan, China, según los informes, tenían algún vínculo con un gran mercado de mariscos y animales, lo que sugiere la propagación de animal a persona. Sin embargo, un número creciente de pacientes, no han estado expuestos a los mercados de animales, lo que indica que se está produciendo una propagación de persona a persona.

Este coronavirus Covid-19 que ha provocado un brote de neumonía y una alerta mundial, ha dejado ya en China más de 1.900 **fallecidos** y las autoridades sanitarias han elevado a más de 72.400 el número de infectados (datos al 18 de febrero de 2020), superando así los afectados por el virus SARS. La mayor parte de los casos se concentran en la ciudad de **Wuhan** (provincia de Hubei), pero el virus ha salido de China y ya ha llegado a numerosos países de Asia, Europa y Norteamérica, provocando cuadros clínicos y defunciones.

El Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) recomienda el 30 de enero de 2020, que “todos los países deben estar preparados para adoptar medidas de contención, como la vigilancia activa, la detección temprana, el aislamiento y el manejo de los casos, el seguimiento de contactos y la prevención de la propagación del Covid-19, así como para proporcionar a la OMS todos los datos pertinentes”. Así mismo, consideró declarar la infección por Covid-19 una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Por ello, cada país ha elaborado sus Normas o Guías de actuación ante los casos de enfermedad o su sospecha.

En la página <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> se ofrecen recomendaciones de carácter técnico

Con respecto a la posibilidad de obtener vacunas de eficacia comprobada, la mayoría de los autores consideran que hasta dentro de 10-14 meses o más, no podría contarse con ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lai M.M, Cavanagh D: “The molecular biology of coronaviruses”. *Adv. Virus Res.* 1997; 48:1-100.
2. Li F: “Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins”. *Annu Rev Virol.* 2016; 3: 237-261.
3. McIntosh K, Perlman S: “Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave y el síndrome respiratorio de Oriente Medio” En “Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica” de Bennet JE., Dolin R, Blaser MJ. 8ª Ed. Elsevier Saunders. Barcelona. 2016.p. 2030-2038

4. Pumarola A: “Coronavirus”. En Microbiología y Parasitología Médica de Pumarola A., Rodríguez-Torres A., García-Rodríguez JA., Piédrola G. 2ª Ed. Salvat Editores. Barcelona. 1987.p. 691-692
5. Zaki A, von Boheemen S, Besterbroer T et al.: “Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Arabia Saudi”. *N Engl J Med* 2012, 367: 1814-1820.
6. Coleman CM, Friemann MB: “Coronaviruses: important emerging human pathogens”. *J Virol*, 2014, 88(10): 5209-12.
7. Tyrrell DAJ, Bynoe ML: “Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures”. *Br Med J.* 1965, 1: 1467-1470.
8. Zaki AM, van Boheemen S, Besterbroer TM: “Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia” *N Engl J Med* 2012, 367:1814-1820.
9. Shi Z, Hu Z: “A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus”. *Virus Res* 2008, 133:74-87.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Maroto-Vela M.C.; Piédrola-Angulo G.

Los coronavirus

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 235–238

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev01

REVISIÓN

LA EDAD DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

DONOR AGE IN LIVER TRANSPLANTATION

Carlos Jiménez Romero^{1,2}; Oscar Caso Maestro²; Alberto Marcacuzco Quinto²; Iago Justo Alonso²

¹Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

²Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario Doce de Octubre. UCM

Palabras clave:

Envejecimiento hepático;
Donantes de edad avanzada;
Donantes hepáticos octogenarios;
Trasplante hepático.

Keywords:

Liver aging;
Old donors;
Octogenarian liver donors;
Liver transplantation.

Resumen

El trasplante hepático ortotópico (THO) es el tratamiento de elección en hepatopatía crónica terminal y fallo hepático fulminante. Los excelentes resultados han llevado a un aumento de los pacientes en lista de espera, mientras que el número de donantes permanece estable. Por tanto, la principal limitación del THO es el acceso a un injerto hepático.

La manera de conseguir más injertos hepáticos es utilizar donantes marginales, grupo no bien definido donde se incluyen donantes >60 años, con hipernatremia o macrosteatosis hepática >30%, donantes con infección viral VHC o VHB, isquemia fría >12 h, donantes después de muerte circulatoria e injertos procedentes de bipartición hepática o donante vivo. Actualmente, la medida más práctica y frecuente para aumentar el número de injertos hepáticos, y así reducir la mortalidad en lista de espera, es utilizar los injertos de edad avanzada.

El objetivo de este trabajo es revisar el proceso de envejecimiento hepático y revisar las experiencias referidas en la literatura en cuanto a utilización de injertos añosos para ver si se debe establecer un límite de edad para THO.

Actualmente, hay suficientes estudios que acreditan el uso de injertos sexagenarios y septuagenarios para THO en comparación con donantes más jóvenes. Respecto al uso de donantes octogenarios hay menos experiencias y con menos casos, aunque su utilización está progresivamente aumentando por la necesidad de disminuir la mortalidad de los pacientes en lista de espera.

Para obtener buenos resultados utilizando injertos hepáticos sin límite de edad, debe hacerse una selección cuidadosa de los donantes (función hepática normal, buenas condiciones y estabilidad hemodinámica, estancia en UCI <72 h, isquemia fría <8 h, isquemia caliente <1 h, macrosteatosis <30%, ausencia de ateromatosis en arteria hepática y alteraciones histológicas), biopsia hepática en donantes >80 años y evitar implantar estos injertos en receptores con mala función hepática (puntuación MELD alta).

Abstract

Orthotopic liver transplantation (OLT) is the treatment of choice for patients with end-stage chronic liver diseases and acute liver failure. The excellent results of OLT have led to an increasing number of patients on the waiting list, while the number of liver donors remains stable. Thus, the main limitation of OLT is having access to a liver graft.

The way to get more liver grafts is to use marginal donors, a not well defined group where mainly are included donors > 60 years, donors with hypernatremia or macrosteatosis >30%, donors with HCV or HBV positive serologies, cold ischemia time >12 h, donors after circulatory death, and grafts from split-liver technique or living-related donation. At present, the most practical and frequent measure to increase the liver pool, and thus to reduce the waiting list mortality, is to use the older livers. The aim of this paper is to briefly review the aging process of the liver and reported experiences using old livers to see if there is a limit for using these aged grafts.

Currently, there are enough studies regarding the use of sexagenarian and septuagenarian donors that demonstrate similar results in comparison with the use of younger donors. With respect to the use of octogenarian donors there are less and short experiences, but their utilization is progressively increasing because of the necessity to decrease the waiting list mortality. In order to get good results using old liver grafts with no age limit, careful donor selection must be performed (normal liver function, hemodynamic and preharvesting good conditions, ICU <72 hours, CIT <8 hours, WIT <1 hour, macrosteatosis <30%, and absence of atherosclerosis in hepatic artery and histological alterations in biopsy), also avoiding recipient risk factors such as advanced liver disease (high MELD scores). A liver biopsy should be performed in octogenarian livers.

Autor para la correspondencia

Carlos Jiménez Romero

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: carlos.jimenez@inforboe.es

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (THO) es el tratamiento de elección en pacientes con hepatopatía crónica en fase terminal, fallo hepático fulminante y varias enfermedades metabólicas. El problema actual sigue siendo la escasez de donantes, lo cual limita el acceso al trasplante y, por tanto, la mortalidad del candidato en lista de espera.

Por otro lado, los mejores resultados con el THO se obtienen cuando se utiliza un injerto ideal, es decir un donante <40 años, fallecido por un traumatismo craneoencefálico, estable hemodinámicamente en el momento de la extracción de órganos, y ausencia de esteatosis, hepatopatía crónica y enfermedad transmisible (1). Asumiendo estas características, el donante ideal es cada vez menos frecuente, fundamentalmente debido al progresivo y significativo descenso de los accidentes de tráfico. Así, en España, en el año 2000, el 22% de los donantes hepáticos habían fallecido por accidente de tráfico, mientras que en el 2017 solo lo hicieron el 4,7% (2).

Según el Registro Español de Trasplante Hepático, durante el año 2000, la edad media de los donantes hepáticos era de 47 años, mientras que el 2017 la edad media global fue de 60,8 años (2).

La escasez de órganos ha conducido a utilizar los donantes con criterios expandidos, también denominados marginales o subóptimos, donde normalmente se incluyen los donantes >60 años, con hipernatremia, esteatosis >30% o serologías positivas para VHC o VHB, injertos hepáticos con isquemia fría >12 horas, injertos procedentes de donantes en asistolia controlada o no controlada, injertos procedentes de bipartición hepática (*split-liver*) o de donante vivo (3-11).

La medida más frecuente y práctica para aumentar el número de injertos hepáticos es aumentar la edad del donante (4,12-16). No obstante, esta ampliación de la edad del injerto hepático para THO está sujeta a debate, en base a que varios grupos refieren un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente con THO (17-20). Por otro lado, otros equipos de trasplante han obtenido similares resultados cuando utilizan injertos hepáticos >60 años, e incluso >70 y >80 años (13, 15, 21-26).

PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HÍGADO

El envejecimiento se caracteriza por un progresivo deterioro en las funciones que disminuye la capacidad de las células y órganos para responder a los estímulos intrínsecos y extrínsecos. Los cambios funcionales desarrollados en el proceso de envejecimiento van a desembocar en alteraciones significativas en la práctica clínica.

Los cambios sintéticos, excretorios y metabólicos de la función hepática se asocian a la edad teniendo por tanto una influencia clínica relevante (27). Aunque el proceso de envejecimiento no causa la muerte, sí pare-

ce contribuir al inicio de las enfermedades, incluyendo las hepatopatías (28).

Los cambios fundamentales sobre el hígado relacionados con la edad son la reducción de la masa hepática y el flujo sanguíneo. No obstante, las principales diferencias con otros órganos y, por tanto, las mayores ventajas del hígado son el mantenimiento de una buena reserva funcional, capacidad regenerativa y buen flujo sanguíneo, argumentos de peso para la utilización de los injertos hepáticos de edad avanzada para THO (29, 30).

Cambios morfológicos

Los hígados añosos son de tamaño más pequeño, de coloración oscura, que generalmente presentan atrofia marrón, atribuible ésta a la acumulación de lipofusina y fibrosis por engrosamiento de la cápsula de Glisson (30-32). Con la edad, en el hígado se presentan pocos cambios macroscópicos y microscópicos, siendo el más frecuente la disminución del peso (27).

En población sana, el hígado supone el 2,5% del peso total del cuerpo hasta los 50 años. Sin embargo, gradualmente el hígado es cada vez más pequeño, de modo que a los 90 años representa alrededor del 1,6% del peso total (33). Existen cambios de forma en la superficie hepática (surcos, protuberancias) debidos a la compresión de estructuras adyacentes (costillas) (33).

Cambios morfométricos y ultraestructurales

Mediante el examen de muestras de hígados humanos tomadas en autopsias, se ha observado un 60% de engrosamiento del endotelio y un 80% de descenso en el número de fenestraciones de células endoteliales con el aumento de la edad (34).

Con el envejecimiento se objetivan varios cambios morfológicos de los hepatocitos: aumento en el volumen medio y mayor variación en el tamaño de las células hepáticas, descenso del número de hepatocitos, aumento del tamaño del núcleo celular y del volumen del DNA nuclear. También hay un aumento de la aneuploidía y un descenso del número de mitocondrias aunque aumento en el volumen (35). Estos cambios morfológicos sugieren que los hepatocitos con el envejecimiento se hallan en estado hiperfuncionante posiblemente tratando de compensar su descenso absoluto en número (33). Mediante biopsia en sujetos sanos y con enfermedad hepática crónica, se ha observado una progresiva disminución en la longitud de los telómeros asociada al proceso de envejecimiento (36). Recientemente también se han identificado cambios en los sinusoides hepáticos probablemente relacionados con la edad que pueden repercutir sobre la función hepática (37).

Cambios en el volumen y flujo sanguíneo

Entre los 30 y los 100 años de edad se observa una pérdida de un tercio del volumen y del flujo sanguíneo hepático (31, 38). Este proceso comienza a los 25 años, a un ritmo de 0,3-1,5 por año (39), llegando a los 65 años hasta una reducción del 40-45% (40).

Este descenso del volumen y flujo sanguíneo asociado al envejecimiento contribuye a una caída en el aclaramiento de muchos fármacos cuyas farmacocinéticas se han alterado con la edad (31). La enfermedad aterosclerótica oclusiva de las ramas arteriales viscerales de la aorta (tronco celiaco y ramas, arterias mesentéricas y renales) se presenta en el 2,6% de todos los casos, y tiende a localizarse en las vertientes proximal o media del lecho arterial, siendo quirúrgicamente abordable, pero no en ocasiones donde la aterosclerosis se sitúa en la vertiente o trayecto distal (41) donde la arteria hepática puede estar afectada (42, 43).

Función sintética y cambios funcionales

La tasa global de síntesis de proteínas es <37% en personas entre 69-91 años en comparación con personas entre 20-23 años, y la síntesis hepática de los factores de coagulación presumiblemente empeora en pacientes añosos (33).

Parece ser que las pruebas de función hepática (bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas) no se alteran con la edad, y realmente reflejan más una lesión hepática que una marcada mala función (29, 33).

La pérdida de la masa hepática funcional quizás sea el cambio más importante del hígado en el proceso de envejecimiento normal, aunque los hepatocitos cambian poco (29). Así, parece que el envejecimiento tiene un efecto limitado sobre las funciones hepáticas, pero sí sobre la respuesta a los factores extrahepáticos (44), enfermedades o demandas metabólicas aumentadas ante las cuales la población envejecida tiene disminuida la capacidad de respuesta (29, 33). Una hipótesis defiende que mientras que los enzimas responsables del metabolismo normal o detoxificación son adecuados en el hígado añoso, el sistema es incapaz de responder al aumento de sobrecarga o estrés de un agente hepatotóxico externo (33). Por otro lado, el envejecimiento parece comprometer la regeneración hepática influenciando varias vías, siendo el resultado la reducción de la tasa de regeneración, pero no la capacidad de restaurar el órgano a su volumen original (45). El envejecimiento no aumenta la susceptibilidad a la lesión de hipoxia-reoxigenación en el hígado de rata, y aunque hay limitaciones de extrapolación al hombre, este hallazgo apoya la utilización de injertos añosos para THO en humanos (46).

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS DONANTES HEPÁTICOS

La definición de injerto ideal es diferente a la de donante ideal. Así, el injerto ideal puede estar influenciado por variables que aparecen después de la extracción multiorgánica como el tiempo prolongado de isquemia fría (TIF) o isquemia caliente (TIC), injertos parciales o de bipartición (47). Los donantes se consideran marginales si tienen algún riesgo de función inicial pobre (FIP) o de fallo primario (FPI). La disfunción primaria se define como "pobre" función después del THO y el FPI como el injerto que fracasa en el mantenimiento de la vida del paciente durante la

primera semana pos-THO, falleciendo o precisando un trasplante para su supervivencia, habiendo previamente descartado factores extrahepáticos. Se define como FIP la presencia de GOT >2.000UI/l, tiempo de protrombina <16 segundos y nivel de amonio > 50 micromol/l entre los días 2-7 pos-THO en el contexto de mantenimiento de medidas de soporte (48).

Actualmente no hay una definición clara de donante hepático marginal. Entre los factores más importantes de los donantes que pueden influir sobre el desarrollo de FPI o FIP en el receptor se han señalado: edad avanzada del donante (>70-80 años), hipernatremia >155 mEq/l, macroesteatosis >30%, isquemia fría >12 horas, parada cardíaca, obesidad, elevación de transaminasas, hipotensión y uso de inotrópicos, estancia prolongada en UCI > 5 días, donantes de asistolia controlada o no controlada, injertos de donante vivo o de bipartición hepática (1, 3, 7, 49, 50-52).

Evaluación y soporte de los donantes de edad avanzada

Entre el 70-88% de los donantes mayores de 70 años fallecen por enfermedad cerebrovascular (13, 23, 53-55). Cuando se declara la muerte cerebral y se considera la donación hepática, el objetivo principal es el mantenimiento de la viabilidad de los órganos. Así, las medidas de protección del injerto hepático serán: resucitación cardiopulmonar en caso de parada cardíaca, mantenimiento de una circulación efectiva para prevenir la lesión de isquemia, terapia de la volemia para mantener una tensión arterial sistólica (TAS) o presión venosa central <10 cm de H₂O, transfusión sanguínea cuando el hematocrito es <25%, oxigenación para mantener una presión arterial de O₂ entre 70-100 y una saturación de O₂ del 95%, prevención de la infección y mantenimiento de la normotermia y la diuresis > 1 ml/kg/h. Una TAS entre 80-100 mmHg, mantenida durante >1 hora, se considera por algunos autores como un criterio de donante marginal (13). Algunos grupos definen como criterio de marginalidad una dosis de dopamina >15 mcg/kg/min (13, 49). La parada cardíaca durante un periodo de 15 minutos no influye significativamente sobre la disfunción o FPI, aunque hay autores que no utilizan los injertos hepáticos de los donantes septuagenarios que han presentado parada cardíaca.

La estancia prolongada en UCI de los donantes puede modificar la función hepática debido a las alteraciones hemodinámicas, hormonales y nutricionales y las producidas por los fármacos vasopresores. Para algunos autores las tasas de FPI y disfunción del injerto aumentan a partir de una estancia media en UCI >3 días. Más recientemente, se ha considerado que una estancia en UCI >4 días constituye un criterio marginal debido a la asociación de una mayor tasa de lesión de preservación. Según varias series que han utilizado injertos hepáticos >70 años, la estancia media en UCI es >3,5 días (13,23,26,53,55). El mecanismo del efecto deletéreo de la hipernatremia (pico de Na>155 mEq/l) sobre la función del injerto se piensa que es por la inflamación celular y exacerbación de la lesión de isquemia-reperfusión (7). La hipernatremia se asocia a una marcada disfunción del injerto, e incluso se

asocia con una supervivencia significativamente menor del injerto a 1 mes. No obstante, el sodio sérico del donante muestra valores normales en 5 series donde se han utilizado donantes >70 años (23,53, 55). La elevación de enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) en donantes puede reflejar un proceso de citolisis, colostasis, hipoperfusión debida a la hipovolemia o parada cardíaca, y los niveles de enzimas hepáticas pueden alcanzar hasta 400 UI/l durante periodos cortos de asistolia o isquemia. Se han considerado criterios marginales la presencia de valores de GOT >150 UI/l y GPT >170 UI/l, y GGT >100 UI/l en donantes >70 años (13). En estudios donde se han utilizado injertos hepáticos de donantes >70 años los valores medios de GOT, GPT y GGT se hallan entre los límites normales (26,30,53,55). En ausencia de enfermedad hepatobiliar, la presencia de hiperbilirrubinemia en el donante puede ser debida a hemólisis, y no se ha demostrado que la bilirrubina >2 mg/dl se asocie a una menor supervivencia del injerto o disfunción en comparación con valores menores de bilirrubina (49). En varios trabajos publicados, los valores medios de bilirrubina de donantes >70 años oscilan entre 0,7-0,95 mg/dl (13,23,53,55). En series comparativas que analizan los donantes >70 años, los parámetros de función hepática son más favorables en donantes añosos, un hallazgo que refleja la selección meticulosa de estos donantes (23,30,53,55) para neutralizar los riesgos asociados al proceso de envejecimiento (55).

En el proceso de evaluación de los donantes >70 años se recomienda utilizar una ecografía para descartar enfermedades hepatobiliares benignas y malignas, esteatosis u otros tumores abdominales. Durante el proceso de extracción de órganos también es necesario explorar la cavidad abdominal para descartar tumores o abscesos. Se recomienda realizar una biopsia hepática en donantes octogenarios (30,53), así como en septuagenarios para excluir enfermedad hepática (esteatosis, colestasis, hepatitis o fibrosis).

La consideración de un injerto hepático como marginal en función de la edad avanzada ha cambiado en base a los mejores resultados por la experiencia acumulada relacionada con la selección y mantenimiento de los donantes en UCI, selección de receptores y cuidados posoperatorios, emparejamiento entre donante y receptor, manejo anestésico, técnica quirúrgica e introducción de inmunosupresores más potentes.

Esteatosis del injerto hepático

La esteatosis se clasifica como leve (10-30%), moderada (30-60%) y grave (>60%), pero se considera que puede desaparecer después del trasplante. La esteatosis hepática se asocia más frecuentemente al desarrollo de una lesión de preservación, recomendándose un tiempo corto de isquemia para prevenir dicha lesión.

Nosotros hemos observado una alta tasa de esteatosis en donantes >60 años, sobre todo a expensas de microesteatosis (55), aunque los injertos hepáticos con cualquier grado de microesteatosis aislada pueden utilizarse de forma segura debido a que no aumenta el riesgo de peor supervivencia del paciente o del injerto, exceptuando el riesgo inicial de disfunción (5). La ex-

periencia del cirujano es esencial para la evaluación de la esteatosis durante la extracción del injerto, que tiene que confirmarse mediante examen histológico. Se ha observado que mediante la combinación del IMC, elevación de GOT, presencia de diabetes II, historia de consumo importante de alcohol y signos ecográficos, se puede identificar una esteatosis <30. El THO con injertos con macroesteatosis <30% tiene resultados similares a los obtenidos con injertos no esteatósicos, asumiendo la concomitante ausencia de otros factores de riesgo del donante o del receptor (3,7).

El implante de un injerto hepático con macroesteatosis moderada-grave precipita una lesión de isquemia-reperfusión grave situando al paciente en un riesgo aumentado de FIP (48), FPI y menor supervivencia del paciente y del injerto. Los injertos hepáticos con macroesteatosis >30% se pueden utilizar en pacientes con bajo riesgo, pero deben evitarse en pacientes con puntuaciones altas de MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Otros investigadores refieren una supervivencia del paciente a 3 años comparable entre el grupo control de receptores y el de estudio de macroesteatosis >60%, concluyendo que los injertos con esteatosis grave deben considerarse para THO en pacientes de bajo riesgo, debiendo tener en cuenta un tiempo corto de isquemia y una optimización del manejo perioperatorio de los injertos esteatósicos.

En series de donantes >70 años, la incidencia de esteatosis oscila entre 16-50% y los hepatocitos están afectados en <30% de los casos (13,23,53-55). En todos los estudios de donantes octogenarios se evita el uso de injertos hepáticos con macroesteatosis >30% (14,24,30,53).

Tiempos de isquemia

La prolongación del TIF del hígado causa lesión microvascular, llamada lesión de isquemia-reperfusión (LIR), que puede llevar al FPI o FIP y aumento de la tasa de rechazo y morbilidad. La LIR del injerto hepático se desarrolla en 4 fases: lesión en el donante antes de la preservación, durante la preservación fría, recalentamiento y lesión de perfusión. Hay una serie de factores relacionados con la historia médica del donante, tales como la edad >60 años, el tiempo prolongado en UCI, la ingesta de alcohol, consumo de drogas, esteatosis hepática, inestabilidad hemodinámica después de la muerte cerebral, hipotensión, dosis altas de fármacos inotrópicos, TIF prolongado y trauma quirúrgico durante el proceso de extracción de órganos (7). En series que comparan donantes menores y mayores de 65 años, no se ha observado un impacto significativo de la edad del donante o el TIF (< o >8 horas) sobre la incidencia de LIR, función hepática a corto plazo y supervivencia del paciente e injerto a 1 año. No obstante, se sabe que los receptores de injertos hepáticos añosos son proclives a la LIR, como se manifiesta por un notable patrón colostático después del THO (23, 53). Por lo tanto, el TIF de los donantes añosos debe mantenerse lo más corto posible para conseguir una buena función pos-THO (13,53,55), entre 5-8 horas en series de donantes septuagenarios (23,26,53-55). Los injertos añosos con TIF >8 horas presentan mayor riesgo de FPI, siendo el doble cuan-

do el TIF es >12 horas. La prolongación del tiempo de isquemia caliente (TIC) aumenta la lesión de isquemia fría y consecuentemente empeora la función hepática pos-THO. Se han referido efectos deletéreos sobre la supervivencia del injerto cuando el TIC es >45 minutos, pero habitualmente la mayoría de las series de donantes >70 años reportan un TIC medio entre 45-65 minutos (13,53,55).

Asignación de injertos hepáticos de edad avanzada a receptores

La puntuación MELD se ha utilizado como medida del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática terminal y se ha estimado adecuada como índice de gravedad ayudando a la prioridad en la distribución de los injertos hepáticos. La mortalidad en lista de espera aumenta proporcionalmente con la puntuación MELD. El implante de donantes marginales en receptores subóptimos constituye una mala combinación. Actualmente hay una cierta tendencia a implantar injertos hepáticos añosos en pacientes estables (7). Además, un donante octogenario puede implantarse en un receptor sexagenario, pero otros autores no aceptan su utilización en receptores infantiles.

Teniendo en cuenta que los pacientes más graves tienen que trasplantarse antes, los injertos hepáticos de donantes de alto riesgo deben utilizarse en receptores de bajo riesgo, mientras que los receptores de alto riesgo deben trasplantarse con injertos hepáticos de bajo riesgo. Hasta ahora, antes de la introducción de los nuevos antivirales para tratar el VHC, los injertos hepáticos de donantes jóvenes se utilizaban preferentemente para receptores VHC+, y los injertos añosos para receptores VHC-, en base a la peor supervivencia del paciente e injerto relacionadas con la recidiva del VHC cuando los injertos hepáticos eran >40-50 años, y los injertos >70 años eran trasplantados en receptores VHC+ (7,14,53), con la excepción de la serie de Doyle et al y nuestra propia serie (55) donde no hemos hallado diferencias significativas en términos de supervivencia del paciente e injerto, a 1, 3 y 5 años, entre los receptores VHC+ de injertos hepáticos <60 años y los receptores VHC+ de injertos >60 años. No obstante, la tendencia de nuestro estudio es al descenso de la supervivencia del paciente a 5 años, teniendo en cuenta que nuestra tasa de pacientes VHC+ era significativamente más alta en receptores de donantes >60 años (55). Desde la introducción de los antivirales para tratar el VHC, el escenario ha cambiado radicalmente en cuanto a la utilización de injertos añosos en receptores con cirrosis por VHC, ya que con el tratamiento antiviral, antes o después del THO, la tasa de recidiva es <5%, con lo cual es factible la generalización del uso de injertos añosos en cualquier tipo de receptor, sea o no portador del VHC+.

En algunas series el hepatocarcinoma y la cirrosis etílica fueron las indicaciones más frecuentes de trasplante donde se utilizaron injertos hepáticos >70 años (13,27). Por otro lado, las puntuaciones de MELD han sido similares en las diferentes series donde se han utilizado donantes >70 años (26,55).

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE Y COMPLICACIONES EN RECEPTORES DE INJERTOS HEPÁTICOS DE EDAD AVANZADA

La incidencia de FPI se ha reportado entre 2,7-8% en 5 series de receptores de donantes >70 años (13,54), mientras que en otras 4 series no se observó ningún caso de FPI (23,26,55).

La colostasis no relacionada con el rechazo pos-THO se ha observado significativamente más frecuente en receptores de donantes >70 años en comparación con los receptores de donantes más jóvenes (23). Los parámetros de síntesis (albúmina sérica y tiempo de tromboplastina) se normalizan a la semana del THO, mientras que los parámetros de función hepática (GOT, GPT) y la bilirrubina presentan valores normales a los 3 meses del trasplante. En nuestra experiencia, los valores séricos de GOT, GPT, GGT y bilirrubina, al mes del THO, fueron similares en receptores de donantes jóvenes y en receptores de donantes >70 años. Además, la actividad de protrombina y niveles de albúmina sérica fueron significativamente menores al mes del THO en receptores de donantes >70 años (55), y estos hallazgos se atribuyen a un descenso de la síntesis de proteínas y factores de coagulación que corren paralelos al proceso de envejecimiento hepático.

La estancia en UCI (entre 4-7 días) y hospitalaria (entre 20-25 días) fueron similares entre receptores de donantes jóvenes y >70 años (23,53,55). Igualmente, las tasas de rechazo agudo y crónico no son diferentes entre receptores de donantes mayores y <70 años (23,53).

En varios estudios no se han observado diferencias en la tasa de complicaciones biliares o de la arteria hepática (23,53), aunque recientemente se ha publicado un aumento significativo de la tasa de lesiones de isquemia en los receptores de donantes >70 años. En una publicación americana reciente (United Network Organ Sharing) se ha detectado que el riesgo de pérdida del injerto por trombosis de la arteria hepática (TAH) aumenta progresivamente con cada década de edad del donante >50 años (riesgo aumentado del 61% de pérdida del injerto relacionada con la TAH asociada al uso de donantes >70 años). Recientemente, una experiencia con donantes >70 años ha reportado una baja incidencia de TAH (4,7%), atribuyéndose la mejora de resultados a un apropiado manejo técnico, mientras que las variaciones anatómicas y el uso de injertos arteriales han constituido factores de riesgo independientes de la TAH.

La incidencia de infecciones es similar o incluso menor en receptores de injertos hepáticos >70 años (55). La mayoría de los estudios presentan similares tasas de retrasplante comparando los receptores de donantes >70 años con los de donantes más jóvenes (13,23,55).

Las causas más frecuentes de mortalidad en receptores de donantes >70 años se relacionan con complicaciones médicas, tumores *de novo* y cirrosis por recidiva del VHC (53,55).

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO EN RECEPTORES DE INJERTOS HEPÁTICOS DE EDAD AVANZADA

Receptores de injertos hepáticos menores de 70 años

En los años 90, los injertos hepáticos >50 años se consideraban añosos o de edad avanzada. Con la experiencia, en varios estudios comparativos entre receptores de injertos mayores y menores de 50 años se demostró que no había diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las tasas de FPI, retrasplante y supervivencia del paciente e injerto.

Las dos primeras series comparativas utilizando injertos hepáticos >60 años mostraron una supervivencia del injerto al año, y a 2 años significativamente menor en receptores de injertos añosos, la cual fue atribuida a la más frecuente lesión de isquemia en dicho grupo(12). En dos series posteriores comparando receptores de injertos hepáticos mayores y menores de 60 años, las tasas de supervivencia del paciente y del injerto, FPI y disfunción del injerto

fueron similares en ambos grupos con una oscilación del TIF entre 5-6,3 horas (22). Se ha establecido que el TIF prolongado empeora la función del injerto, y cuando este tiempo es >14 horas la lesión de preservación del injerto se duplica.

En una serie comparativa de 5 grupos dividida según la edad de los donantes (<50 años; entre 50-59 años; entre 60-69 años; entre 70-79 años; y ≥ 80 años), los factores predictivos de supervivencia del injerto fueron: edad del donante entre 60-79 años, pacientes VHC+, MELD ≥ 25 y urgencia del trasplante(26).

En dos estudios comparativos utilizando injertos hepáticos mayores y menores de 65 años, la supervivencia del injerto fue menor en el grupo de receptores de injertos >65 años y la tasa de disfunción del injerto fue más alta cuando el injerto presentaba esteatosis. Sin embargo, dos recientes experiencias utilizando injertos mayores y menores de 65 años no han hallado diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la supervivencia del paciente e injerto. Estas y otras experiencias que han utilizado injertos hepáticos >60 años se muestran en la **Tabla 1** (12,15,20,22,55).

Tabla 1.- Series de TH con injertos > de 60 y 65 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicación y referencia)	Nº de casos >60 años	Donante E. media (años)	Tiempo isquemia fría (h)	Receptor E. media (años)	Fallo 1º Injerto (%)	Superv. Paciente (años)	Superv Injerto (años)
Marino (1995) ⁽¹²⁾	54>60 años	65,2	12,8	53,8		2-años: 62%	2-años: 43%
Washburn (1996) ⁽¹⁰⁶⁾	29>60 años	63,7	10,6		6,7%	1-año: 58,6%	1-año: 44,8%
Grande (1997) ⁽¹⁰⁷⁾	40>60añossr	68	6,5		5%	1-año: 82% 5-años: 75%	1-año: 77% 5-años: 66%
Rodríguez (2002) ⁽²²⁾	100>60 años	69	4,1	54	1%	1-año: 82% 5-años: 74,5%	1-año: 77,8% 5-años: 71,4%
Neipp (2004) ⁽¹¹¹⁾	67>60 años	65	10,3	49	12%	1-año: 79% 5-años: 62%	1-año: 68% 5-años: 53%
Moore (2005) ⁽²⁰⁾	35>60 años					5-años: 48%	5-años: 35%
Anderson (2008) ⁽¹⁵⁾	91>60 años			54	3,3%	1-año: 86,8% 5-años: 67,6%	1-año: 82,4% 5-años: 62,5%
Ruchfuss (2010) ⁽¹¹⁰⁾	54>65 años		8,4			1-año: 70%	1-año: 70%
Martins (2011) ⁽⁸¹⁾	50>65 años	73,9	7,3	57,6	4%	1-año: 78%	
Jiménez (2013) ⁽⁵⁵⁾	125>60 años	69,1	6,1	51,2%	0,8%	1-año: 80,7% 5-años: 68,5%	1-año: 78,2% 5-años: 65,1%

Receptores de injertos hepáticos mayores de 70 años

La mayoría de los autores concluye que la utilización de los injertos hepáticos procedentes de donantes septuagenarios no constituye *per se* una contraindicación de uso para THO(13,23,26,54,55). No obstante, un número menor de estudios refieren peor supervivencia del paciente y del injerto cuando se utilizan este tipo de injertos(19). (Tabla 2).

La solución para obtener buenos resultados cuando se utilizan injertos >70 años es realizar una buena selección, evitando en lo posible el uso de injertos con criterios de marginalidad en receptores de riesgo (edad avanzada, enfermedad renal, cirrosis VHC, retrasplante), relacionados con aumento de la pérdida del injerto y mortalidad (14,23,54,55). Cuando se utilizan injertos hepáticos >70 años en receptores seleccionados (primer trasplante, BMI<35, TIF<8 horas y hepatocarcinoma u otra in-

Tabla 2.- Series de TH con injertos >70 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicacion y referencia)	Nº de casos	Donante E. media (años)	Isquemia fría (horas)	Receptor E. media (años)	Fallo 1º	Superv. Paciente (años)	Superv. Injerto (años)
Emre (1996) ⁽¹³⁾	36	73,5	9	55	5,5%	1-año: 91%	1-año: 85%
Kim (2005) ⁽⁵⁴⁾	25	74	7,6	49	8%	1-año: 95,4% 3-años: 89,8%	1-año: 82,7% 3-años: 71,7%
Gastaca (2005) ⁽²³⁾	55	---	5	---	0%	1-año: 93,8% 3-años: 90,6%	1-año: 92,6% 3-años: 89,4%
Borchert (2005) ⁽⁹⁹⁾	41	73,4	8,9	50,9	2,4%	1-año: 91% 3-años: 83% 5-años: 77%	1-año: 86% 3-años: 81% 5-año: 75%
Segev (2007) ⁽²⁵⁾ (UNOS)	1043	74,8				3-años: 81,2%	3-años: 74,9%
Cescon (2008) ⁽²⁶⁾	111	---			7%	5-años: 66%	5-años: 62%
Fouzas (2008) ⁽⁶¹⁾	17	73	7,2	57	11,8%	1-año: 69,7% 3-años: 57,5% 5-años: 46,2%	
Lai (2011) ⁽⁶²⁾	28	74	6,4	57	3,6%	5-años: 47%	5-años: 40,7%
Sampedro (2011) ⁽¹¹²⁾	24	78,3	3,7	53,9	0%	1-año: 78% 5-años: 63%	
Darius (2012) ⁽⁵⁸⁾	58	77	8,0	61	0%	1-año: 90% 5-años: 84%	1-año: 88% 5-años: 79%
Jiménez (2013) ⁽⁵⁵⁾	50	75,7	6,1	51	0%	1-año: 76% 5-años: 62,9%	1-año: 73,9% 3-años: 64,6% 5-años: 58,3%
Caso (2018) ⁽¹¹³⁾	212	76	7,4	59	3,3%	1-año: 83,8% 3-años: 78,1% 5-años: 69%	1-año: 80,5% 3-años: 73,6% 5-años: 64,5%

dicación diferente a la cirrosis por VHC), los resultados son similares a los obtenidos con injertos hepáticos más jóvenes)(25).

La utilización de injertos hepáticos >70 años conlleva una supervivencia del paciente al año entre 66-95,4%, a los 3 años entre 57,5-90,6% y a los 5 años entre 46,2-84 % (13,23,25,26,55). Asimismo, la supervivencia del injerto al año varía entre 73,9-92,6%, a los 3 años entre 64,6-89,4% y a los 5 años entre 40,7-79% (13,23,25,26).

Receptores de injertos hepáticos mayores de 80 años

Desde el primer injerto hepático de 86 años utilizado para trasplante, se han publicado varias series de donantes octogenarios(24,26,30) (Tabla 3), e incluso casos aislados de injertos hepáticos nonagenarios. Las enfermedades cerebrovasculares son las causas de exitus entre el 73-81,7% de los donantes octogenarios (26,53). Los criterios generales de aceptación de los donantes octogenarios son: aspecto macroscópico y consistencia normales, no alteración de los parámetros de función hepática, estabilidad hemodinámica con utilización de bajas dosis de vasopresores (<10 mcg/kg/min) antes de la extracción de órganos, estancia en UCI <3 días, ausencia de alteraciones his-

tológicas relevantes en la biopsia pretrasplante, tales como fibrosis, hepatitis, colestasis, macroesteatosis (<30%) y TIF <10 horas (30,53). Generalmente, se recomienda realizar una biopsia hepática antes de aceptar el injerto hepático para trasplante (14,26,30).

La tasa de descarte de injertos hepáticos octogenarios para THO es significativamente más alta que entre los donantes más jóvenes y las principales razones son la esteatosis moderada-masiva, cirrosis por VHC y tumores(53). En series comparativas de donantes octogenarios frente a donantes de menor edad no se han observado diferencias significativas con respecto a la estancia en UCI >5 días, IMC ≥ 35 , utilización de noradrenalina, prevalencia de esteatosis, bilirrubina total, alteración de la función hepática, sodio sérico, episodios de hipotensión o uso de vasopresores(26,53).

Recientemente, otras 2 series con utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios, la de Ghinolfi et al, con 85 casos y la nuestra de 51 casos, no han hecho sino confirmar los resultados expuestos previamente con menos casos. Al cabo del mes del THO, al comparar receptores de donantes <65 años frente a receptores de donantes >80 años, no se observan diferencias significativas en cuanto a los parámetros de función hepática (bilirrubina, transaminasas, actividad de protrombina y albumina).

Tabla 3.- Series de TH con injertos hepáticos >80 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicación y referencia)	Nº Casos	Donante E.media (años)	Isquemia fría (horas)	Receptor E. media (años)	Fallo 1º	Superviv. Paciente (años)	Superviv. Injerto (años)
Jiménez (1999) ⁽⁵⁵⁾	4	85,7	5,5	50,2	0%	1-año: 75%	1-año: 75%
Nardo (2004) ⁽⁵³⁾	30	82,3	7,5	52,5	0%	1-año: 80%	1-año: 77%
Zapletal (2005) ⁽²⁴⁾	5		9,5	52	0%	1-año: 100%	1-año: 100%
Cescon (2008) ⁽²⁶⁾	41			52,5	0%	3-años: 86% 5-años: 86%	3-años: 81% 5-años: 81%
Petridis (2008) ⁽⁷⁹⁾	10	83,5	5	57,4	10%	1-año: 80% 3-años: 40%	
Shingal (2010) ⁽⁸⁰⁾ (UNOS)	197			58,5		1-año: 81% 3-años: 69,1%	1-año: 75,5% 3-años: 61,2%
Ghinolfi (2014) ⁽¹¹⁹⁾	85		7	56,3	0%	1-año: 85,9% 3-años: 78,2% 5-años: 78,2%	1-año: 84,7% 3-años: 77,1% 5-años: 77,1%
Jiménez (2017) ⁽¹²⁰⁾	51	83,5	6,8	58	1.9%	1-año: 88,2% 3-años: 84,1% 5-años: 66,4%	1-año: 84,3% 3-años: 79,4% 5-años: 64,2%

Antes de la introducción de los nuevos fármacos anti-VHC (sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir), la utilización de los injertos hepáticos añosos, fundamentalmente mayores de 65 años, en receptores con cirrosis por VHC se asociaba a una alta incidencia de recurrencia de la hepatitis VHC, motivo por el cual dichos injertos se implantaban preferentemente en receptores con hepatocarcinoma o cirrosis etílica, evitando el VHC (26). El escenario ha cambiado radicalmente, ya que la utilización de injertos de donantes añosos en receptores con cirrosis por VHC tratados con dichos antivirales, antes o después del trasplante, se asocia a una tasa de recidiva del VHC menor del 5%. Por tanto, actualmente puede ampliarse su utilización en receptores por cirrosis VHC.

En las series publicadas, la utilización de injertos hepáticos octogenarios se ha asociado a una supervivencia actuarial del paciente a 1 año entre 75-100%, a 3 años entre 40-86% (24,26,30,53), y a 5 años entre 66,4-86% (26), mientras que la supervivencia actuarial del injerto a 1 año se ha reportado entre 75-100 %, a 3 años entre 61,2-81 % (24,26,30,53), y a 5 años entre 64,2-81% (26).

Se ha especulado sobre la “fecha de caducidad” del injerto hepático. En nuestra experiencia hemos observado que 4 injertos octogenarios implantados en otros 4 pacientes han superado la barrera de los 100 años. Esto confirma la excelente reserva funcional del hígado en comparación con otros órganos.

CONCLUSIONES

En base a lo anteriormente referido, creemos que los injertos hepáticos octogenarios, después de una selección cuidadosa, podrán utilizarse en cualquier receptor incluyendo los receptores con cirrosis por VHC, siempre que los receptores no presenten un deterioro grave de la función hepática y sean tratados antes o después del THO con los nuevos antivirales.

ABREVIATURAS

FIP: Función inicial pobre
FPI: Fallo primario del injerto
GGT: Gamma glutamil transaminasa
GOT: Glutámico oxaloacético transferasa
GPT: Glutámico pirúvico transpeptidasa
IMC: Índice de masa corporal
LIR: Lesión de isquemia-reperusión
MELD: Model for End Liver Disease
TAH: Trombosis de arteria hepática
TAS: Tensión arterial sistólica
THO: Trasplante hepático ortotópico
TIC: Tiempo de isquemia caliente
TIF: Tiempo de isquemia fría
UCI: Unidad de cuidados intensivos
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C

BIBLIOGRAFÍA

- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-790.
- Dossier del Registro Español de Trasplante Hepático 2017 (ONT) <http://www.ont.es>
- Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:829-838.
- Adam R, Sánchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the post-transplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995; 27:1181-1183.
- Ureña MAG, Colina F, Moreno E, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998;30:3288-3291.
- López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003;17:308-324.
- Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9:651-663.
- Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One-hundred in situ split-liver transplantation: A single center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496-505.
- Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 2005;242:556-565.
- Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006;244:439-450.
- Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, et al. Report of a National Conference on Donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006;6:281-291.
- Marino IR, Doyle HR, Doria C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995;27:1184-1185.
- Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al. Safe use of hepatic allograft from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996;62:62-65.
- Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* 2003;9:1174-1180.
- Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, et al. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2008;207:847-852.
- Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, et al. Liver transplantation with donors aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transplant Int* 2009;22:423-433.
- Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995;22:1754-1762.
- Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:89-96.
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001;71:1765-1771.
- Moore DE, Feurer ID, Speroff T, et al. Impact of do-

- nor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005;140:273-277.
21. Grande L, Matus D, Rimola A, et al. Expanded liver donor age over 60 years for liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:297-301.
 22. Rodríguez F, Jiménez C, Romano D, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc* 2002;34:233-234.
 23. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3851-3854.
 24. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005;37:1182-1185.
 25. Segev DR, Maley WR, Simpkins CE, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007;46:1907-1918.
 26. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl* 2008;14:672-679.
 27. Mooney H, Roberts R, Cooksley WGE, Halliday JW, Powell LW. Alterations in the liver with ageing. *Clin Gastroenterol* 1985; 14:757-71.
 28. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005;40:650-659.
 29. Winne HA, James OFW. The ageing liver. *Comentary. Age Ageing* 1990; 19:1-3.
 30. Jiménez C, Moreno E, Colina F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572-576.
 31. Winne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OFW. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;9:297-301.
 32. Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann NY Acad Sci* 2007;1119:97-111.
 33. James OFW. Gastrointestinal and liver function in old age. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:671-89.
 34. McLean AJ, Cogger VC, Chong GC, et al. Age-related pseudocapillarization of the human liver. *J Pathol* 2003;200:112-117.
 35. Watanabe T, Tanaka Y. Age-related alterations in the size of human hepatocytes. A study of mononuclear and binucleate cells. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1982;39:9-20.
 36. Aikata H, Takaishi H, Kawakami Y, et al. Telomere reduction in human liver tissues with age and chronic inflammation. *Exp Cell Res* 2000;256:578-582.
 37. Le Couteur DGL, Warren A, Cogger VC, et al. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec* 2008;291:672-683.
 38. Regev A, Schiff ER. Liver disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North America* 2001;30:547-563.
 39. Landowne M, Stanley J. Aging of the cardiovascular system. In: Shock NW, editor. *Aging some social and biological aspects*. Washington: American Association for the advancement of the Science 1960;159-187.
 40. Bender AD. The effect of increasing age on the distribution of peripheral blood in man. *J Am Geriatr Soc* 1965;13:192-198.
 41. DeBaakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985;101:115-131.
 42. Sato T, Miwa T, Tsuchi H. Age changes in the human liver of the different races. *Gerontologia* 1970;16:368-380.
 43. Findor J, Pérez V, Igartua EB, Giovanetti M, Fiovaranti N. Structure and ultrastructure of the liver in aged persons. *Acta Hepatogastroenterol* 1973;20:200-204.
 44. Popper H. Coming of age. *Hepatology* 1985;5:1224-1226.
 45. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: A current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:526379:1-8.
 46. Le Couteur DG, Rivory LP, Pond SM. The effects of aging nutritional state on hypoxia-reoxygenation injury in the perfused rat liver. *Transplantation* 1994;54:531-536.
 47. Durand F, Renz JF, Alkofer B, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1694-1707.
 48. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-813.
 49. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:383-386.
 50. Mirza DF, Gunson BK, Da Silva RF, Mayer AD, Buckles JA, McMaster P. Policies in Europe on marginal quality donor livers. *Lancet* 1994;344:1480-1483.
 51. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria. A single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006;243:748-755.
 52. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000;13 (Suppl 1):S249-S252.
 53. Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4:1139-1147.
 54. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, Ishitani MB, Nyberg SL, Rosen CB. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant Int* 2005; 18:73-77.
 55. Jiménez-Romero C, Clemares M, Manrique A, García-Sesma A, Calvo J, Moreno E. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013;37:2211-2221.

Puede encontrar la bibliografía completa de este artículo en <https://analesranm.es/>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Jiménez-Romero C.

La edad del donante en el trasplante hepático

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 239-248

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev02

REVISIÓN

ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA POSTRASPLANTE

POSTTRANSPLANTATION METABOLIC BONE DISEASE

Federico Hawkins Carranza¹; María Begoña López Álvarez; María Ángeles Valero Samuy; Sonsoles Guadalix Iglesias
María Soledad Librizzi; Guillermo Martínez Díaz Guerra

¹Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina

Instituto de Investigación I+12, Hospital Univ. 12 de Octubre y Catedrático Emérito de la Facultad de Medicina UCM

Palabras clave:

Trasplante de órganos;
Inmunosupresión;
Densidad Mineral
Ósea;
Glucocorticoides;
Fracturas óseas.

Keywords:

Organ Transplantation;
Immunosuppression;
Bone Mineral Density;
Glucocorticoids;
Bone Fractures.

Resumen

La osteoporosis puede ser una complicación importante del trasplante de órganos (TxO), que puede llevar a menor calidad de vida y mayor riesgo de fracturas. El objetivo ha sido revisar el estado actual de este riesgo, en base a nuestra experiencia en relación, a la fisiopatología y tratamiento.

Después del TxO, los esteroides son el agente más nocivo sobre el remodelado óseo, con pérdida ósea importante en los primeros meses y una tendencia posterior a la recuperación en algunos, pero a persistir en otros. Junto a los esteroides, la ciclosporina y otros inmunosupresores, pueden contribuir al deterioro del remodelado óseo.

El tratamiento actual, es objeto de estudios y ensayos clínicos, siendo los bisfosfonatos los agentes más utilizados. De entre ellos hay más experiencia con el alendronato, risedronato y últimamente con el ácido zolendronico. Su eficacia es similar, y los efectos secundarios deben vigilarse durante su administración. Finalmente, la administración de calcio y vitamina D es recomendable, dado el frecuente déficit de esta vitamina en estos pacientes acentuada por los esteroides.

Abstract

Osteoporosis can become a severe potential complication of organ transplantation, (OTx) that can lead to a greater risk for fractures and lower quality of life. The purpose has been to review state of this subject, taking in account our experience, in relation to the pathophysiology and therapy of posttransplanted patients.

After OTx, glucocorticoids are the more deleterious agents on bone remodeling, which is particularly important in the first six months posttransplantation, with a tendency in some to some recovery after, but that persist in others. Cyclosporine and other immunosuppressors associated to steroids, can contribute to the deterioration of bone remodeling.

Treatment is being subject to different studies and clinical trials, being bisphosphonates the agents more widely used. Alendronate, risedronate, and zoledronic acid, have a similar efficiency, but bone adverse effects should be observed during their administration. Finally, calcium and vitamin D, administration is recommended, given the frequent deficit of this vitamin, increased by steroids.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el trasplante de órganos (TxO) se ha convertido en una opción terapéutica que ha llevado a prolongar y salvar la vida de muchos pacientes con patologías terminales. Ello se ha debido, a la mejora de la técnicas quirúrgicas, a la utilización de métodos adecuados para la preservación de los órganos, y también a introducción de la inmunosupresión, que a pesar de sus efectos contralaterales, han aumentado la supervivencia de estos pacientes.

Sin embargo, se ha podido observar que el TxO, puede inducir severa pérdida de masa ósea, que aumenta el riesgo de fracturas, por múltiples mecanismos, difícilmente recuperable y que debe ser preve-

nida, tanto con la terapia antiresortiva, como con la utilización de las dosis deletéreas mínimas de la medicación inmunosupresora (1).

En el presente trabajo, vamos a revisar la situación actual de las repercusiones óseas del TxO, con nuestra experiencia, en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) Y TRASPLANTE

Las alteraciones del metabolismo óseo son muy similares en todos los TxO, independiente del tipo y enfermedad pretrasplante. Después del trasplante se observa una pérdida acelerada de hueso en los primeros 3-6

meses postrasplante. La pérdida de hueso afecta especialmente a la columna y al fémur proximal, encontrando algunos autores una mayor afectación a este último nivel. En pacientes que previamente tenían pérdida ósea, puede entonces haber un mayor aumento del riesgo y en el número de fracturas (2).

A esta inicial pérdida le sigue una fase de recuperación parcial del metabolismo óseo que se inicia a los pocos meses postrasplante (3). Monegal y cols. encontraron recuperación de la DMO a nivel de columna, pero no del fémur proximal, a los 36 meses después del trasplante (4). En el seguimiento a largo plazo de la DMO postrasplante en 360 pacientes con hepatopatías colestásicas, se observó un aumento de la DMO durante los dos primeros años, permaneciendo después la T-score estable durante los 8 años de seguimiento del estudio(5). Sin embargo, Hamburg y cols. encontraron que la recuperación de la DMO era a menudo incompleta hasta 15 años después del trasplante (6).

HISTOMORFOMETRÍA DEL HUESO POSTRASPLANTE

Vedi y cols. mostraron por biopsias obtenidas basalmente y 3 meses postrasplante, aumento del remodelado óseo y aumento del tamaño de las cavidades de resorción (7). Cambios consistentes con la rápida y temprana pérdida ósea que se produce después del trasplante. En cambio, Monegal y cols. refirieron aumento de la formación ósea a los 6 meses del trasplante comparado con los valores basales, con un mayor volumen de osteoide y de su superficie de extensión, pero sin aumento significativo en la superficie de erosión (4).

TRASPLANTE HEPÁTICO (TxH) Y PÉRDIDA ÓSEA

La osteoporosis es una complicación frecuentes de la hepatopatía crónica, siendo su prevalencia elevada entre los pacientes en lista de espera para TxH, especialmente en las colestásicas (8,9,10). Existen múltiples factores de riesgo asociados pretrasplante a esta pérdida de masa ósea (Figura 1).

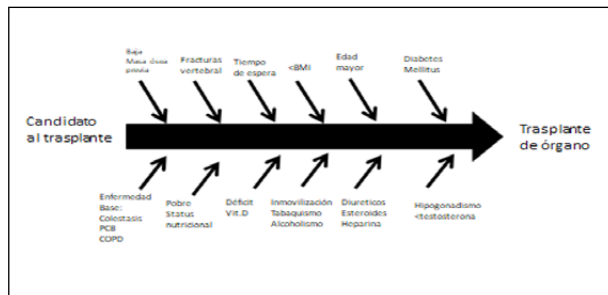


Figura 1. Un gran número de causas pueden influir en la pérdida ósea previa al trasplante. En especial en el trasplante hepático, como factores favorecedores se implican el déficit de vitamina D, alcoholismo, inmovilización, hipogonadismo y status nutricional, además de la enfermedad de base (colestasis, etc.).

Hemos estudiado la DMO en 51 pacientes candidatos al TxH, encontrando elevada prevalencia de osteoporosis del 27% y de osteopenia del 43% pretrasplante (11). El análisis de la regresión múltiple demostró que el tiempo de espera hasta el TxH, era el factor predictor más importante (Figura 2). Hemos investigado, la impronta de la etiología hepática previa sobre la DMO, comprobando que los pacientes con cirrosis biliar, tenían la menor DMO, en relación a las otras patologías(Tablas 1)(12).

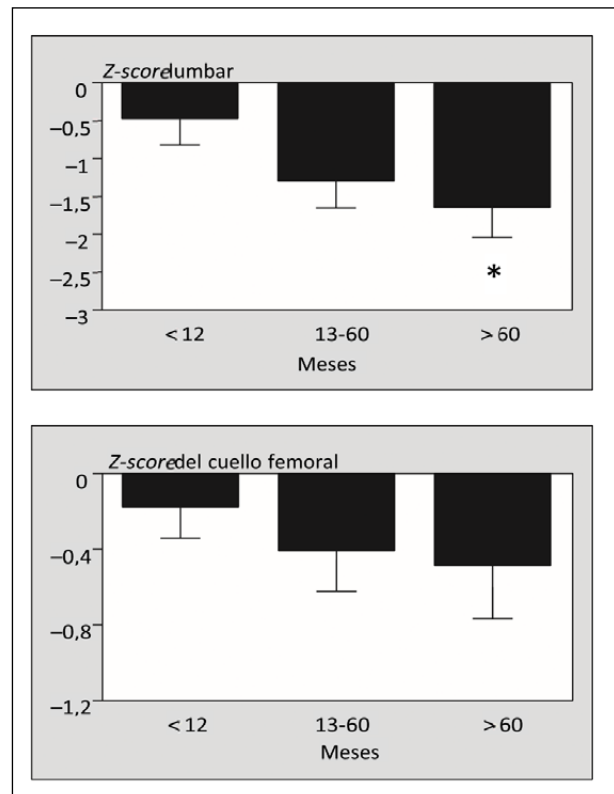


Figura 2. El tiempo de espera hasta la realización del trasplante, se asocio con la mayor pérdida ósea tanto a nivel lumbar como de cuello femoral (I.García Delgado, E. Robles, G.Martínez y F.Hawkins, Med Clin (Barc) 2000; 114: 761-764

Tabla 1.- Densidad Mineral Osea según las enfermedades previas al trasplante hepático.

Enfermedad Hepática previa al trasplante	Densidad Mineral Osea Vertebral	Variación anual porcentual
Cirrosis Biliar Primaria	0.788±0.174	-3.2±6.5
Cirrosis Vírica	0.807±0.105	-2.4±9.6
Hepatitis Fulminante	0.834±0.173	+0.6±5.0
Cirrosis etílica	0.840±0.113	-3.4±7.2
Cirrosis Criptogénica	0.884±0.112	-2.0±6.3
Misceláneas	0.860±0.104	-3.9±6.0

FACTORES POSTRASPLANTES

Los efectos del trasplante y tratamiento inmunosupresor, han sido señalados por varios autores (Figura 3). Nosotros en 71 pacientes que fueron sometidos al TxH, describimos una prevalencia de osteoporosis del 41% que no guardaba asociación con los rechazos ni con las dosis de glucocorticoides, ciclosporina y azatioprina. También encontramos un aumento de la PTH sérica, y de marcadores de remodelado como la osteocalcina y del procolágeno tipo 1, indicando incremento del recambio óseo (13,14). En la actualidad la prevalencia de osteoporosis postrasplante cardíaco referida varía del 11,5-56% en columna lumbar y 15,4-33% en cuello femoral (15,16,17,18,19,20,21).

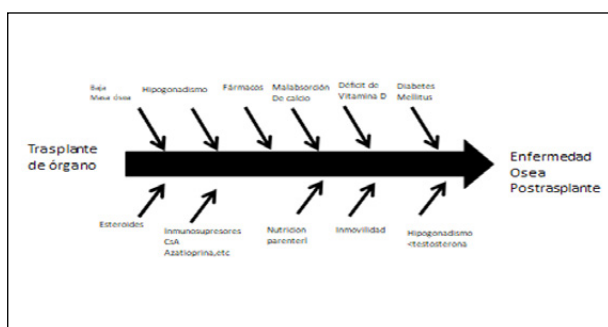


Figura 3. Los factores que inciden en pacientes que son sometidos al trasplante, se añaden a los previos que la enfermedad y el tiempo pretrasplante han incurrido. Los principales son los esteroides y la terapia inmunosupresora con ciclosporina y otros.

FRACTURAS Y TxH

Las estimaciones de fractura por fragilidad postrasplante varían ampliamente oscilando entre 25-35%, principalmente en los primeros 6 meses después del trasplante (Tabla 2)(22). En otras publicaciones se ha referido una menor tasa de fracturas (8%) (5). Esto puede deberse a la selección de pacientes, pautas de inmunosupresores, y criterios diagnósticos de fractura vertebral.

En pacientes receptores de TxH, las fracturas más frecuentes son las vertebrales, aunque también se han referido en cadera, pelvis, costillas y muñecas. Las fracturas vertebrales pueden causar dolor y deformidades en la columna, pérdida de altura y una alteración funcional importante. Aunque algunas fracturas vertebrales son asintomáticas, su diagnóstico es importante ya que son predictores independientes de nuevas fracturas.

En la posible disminución de fracturas osteoporóticas postrasplante de las últimas series, influyen varios hechos. En primer lugar, la disminución en las dosis de glucocorticoides (y posiblemente del uso de ciclosporina A, que se ha sustituido por otros fármacos inmunosupresores), y que el trasplante se lleva a cabo en estadios más temprano, lo que disminuye la prevalencia de patología ósea pretrasplante.

Tabla 2.- Porcentaje de fracturas y osteoporosis descrito en función del tipo de trasplante realizado.

	Osteoporosis %	Fracturas %	Localización
Riñón	10-40	10-50	Periféricas
Corazón	25-50	10-35	Vertebral
Hígado	>50	21-65	Vertebral
Pulmón	57-67	25-40	Vertebral

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA

La patogénesis de la enfermedad metabólica ósea es compleja y no bien conocida. Los pacientes pre y postrasplante, están expuestos a diferentes factores que afectan al hueso (23,24,25,26) pero parece que el efecto de la terapia inmunosupresora es fundamental en la inducción de la pérdida ósea postrasplante (Figura 4)(26,27,28).

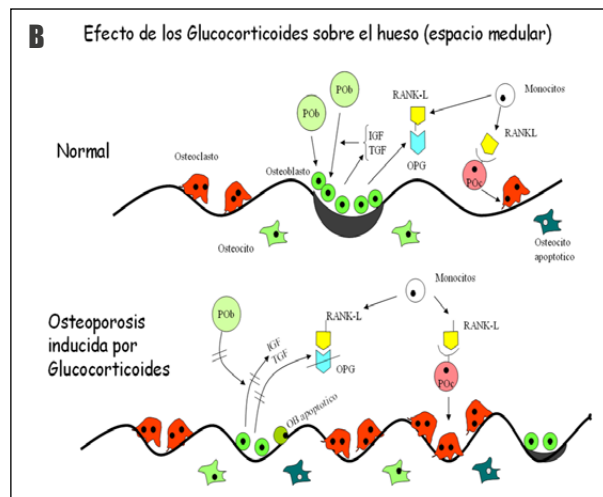
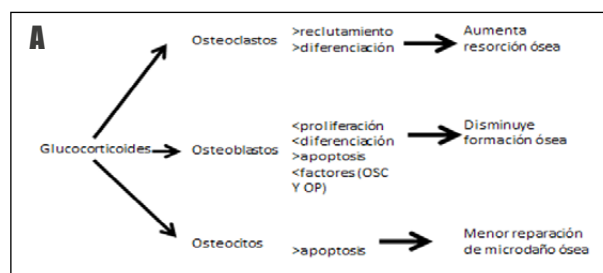


Figura 4a: Efecto directo de los glucocorticoides sobre el hueso. Se traduce en un desacoplamiento del remodelado óseo –formación y resorción– que conlleva a la pérdida mineral. A esto contribuyen efectos generales disminuyendo la absorción intestinal de calcio, aumentado la excreción de calcio y disminuyendo la función gonadal, mediados por el incremento de la PTH. 4b: Los efectos de los glucocorticoides a nivel celular óseo se resumen y comparan con el remodelado óseo en normales. Diferentes vías y citocinas aumentan por los glucocorticoides: el incremento del RANK-L estimula la acción de los osteoclastos, mientras que se disminuye la formación y función de los osteoblastos a la vez que se aumenta su apoptosis. También estimulan la apoptosis de los osteocitos. Todo ello lleva a la osteoporosis.

A) Inmunosupresión

Los inmunosupresores, sirven para evitar el rechazo del órgano del donante por el sistema inmune del receptor. Los glucocorticoides pertenecen al grupo de los inmunosupresores. Otro grupo de inmunosupresores muy utilizados en la actualidad son los agentes de unión a las inmunoglobulinas, que se pueden clasificar como inhibidores de la calcineurina, y los no moduladores de la calcineurina. Entre los primeros se encuentran la CsA y el FK-506. Al segundo grupo pertenecen la rapamicina, el everolimus, micofenolato, metotrexato y la azatioprina.

1. Ciclosporina. La CsA es un undecapéptido aminoácido cíclico de aproximadamente 1,2 kDa de Pm, extraído del hongo "Tolypocladium inflatum" con mecanismo de acción a través de la interferencia de las señales entre linfocitos T mediadas por interleucinas, que deprime fundamentalmente la inmunidad celular. El FK-506 es una lactona macrólida derivada del hongo "Streptomyces tusukubaensis", de Pm 803,5 kDa, descubierta en 1984 por Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. En cambio la rapamicina se une a una inmunofilina intracelular, la FKBP 12 para formar un complejo que se une a la mTor bloqueando la progresión de la fase G1 a fase S del ciclo celular.

En el hueso tienen una acción controvertida. Estudios recientes sugieren que la calcineurina puede regular la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos (29,30). En estudios in vitro se ha visto que la CSA inhibe la resorción ósea en osteoclastos aislados e inhibe la formación de osteoclastos en cultivos de médula (31). Sin embargo en estudios in vivo se sugiere que la CsA tiene un efecto adverso independiente en el hueso y en el metabolismo mineral que puede contribuir a la pérdida ósea después del trasplante de órganos. En ratas se produce una rápida pérdida de hueso trabecular, afectando también en menor medida al hueso cortical, que puede ser dosis y duración dependiente, produciéndose un incremento marcado tanto de resorción como de formación, incremento de los niveles de osteocalcina y de 1,25(OH)2D (32). La elevación de osteocalcina que acompaña a la administración de ciclosporina, es un indicador de este rápido remodelado, además se considera que este punto discrimina la pérdida ósea producida por GC y la de CsA, ya que los GC son potentes inhibidores de la síntesis de osteocalcina. Parece que esta pérdida es independiente de la función renal, y se asocia a un déficit de testosterona (33).

En trasplante hepático el uso de CsA, no asociado a prednisona, se caracteriza por una significativa menor pérdida de masa ósea, que cuando se utilizan conjuntamente (34). Este mismo hallazgo lo describe Aroldi A y colaboradores en un trabajo en trasplante renal, comparando pacientes en tratamiento con tres regímenes de inmunosupresión, encontrando que los pacientes que reciben CsA, en régimen libre de GC, incrementan la masa ósea a 18 m, disminuyendo en aquellos que mantenían tratamiento con GC (35). En el trasplante cardíaco se ha relacionado el alto remodelado (aumento de osteocalcina e hidroxiprolina en postrasplante tardío, cuando las dosis de prednisona son menores, con un efecto de la CsA (36). El efecto de pérdida ósea observado en cadera postrasplante tardío puede reflejar un aumento de PTH, secundario o de origen desconocido o efecto perjudicial de CsA. Anijar y colaboradores (37) no encuentran relación entre la DMO postrasplante (25.4±21.1 meses) y

la dosis acumulada de CsA, y si encuentran relación con la dosis acumulada de GC.

2. Azatioprina es un antimetabolito con actividad antiproliferativa a través de la interferencia con la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Afecta de forma predominante la inmunidad celular y en menor grado la inmunidad humoral.

3. Tacrolimus (FK 506). Inhibidor calcineurínico que frena la expresión del gen de citoquinas la activación de las células T y su proliferación, causando también pérdida de hueso trabecular en las ratas (31). Difiere de la CsA en que no produce una elevación de los niveles de osteocalcina y de 1,25(OH)2D. En trasplante cardíaco se ha comunicado rápida pérdida ósea con este fármaco, aunque el régimen de inmunosupresión incluía esteroides (38), y parece que causa menor pérdida ósea en humanos que la CsA (39).

Hay información limitada sobre el efecto de otras drogas inmunosupresoras en la DMO y el metabolismo óseo (Tabla 3). La asociación de Azatioprina y CsA no aumenta la osteopenia producida por la CsA (40). El tacrolimus (FK506) es un inhibidor de la calcineurina que suprime la activación de la célula T así como la producción y liberación de IL-2 y otras citocinas. A nivel óseo induce una severa pérdida de hueso trabecular en ratas, aunque parece ser menos severa en humanos. El mofetil micofenolato, no ha mostrado efectos a nivel óseo en modelos murinos.

Tabla 3.- Mecanismo propuesto de los inmunosupresores en la pérdida ósea postrasplante.

Agente	Efecto	Mecanismo propuesto
Ciclosporina	Aumento resorción ósea	Efecto directo sobre los osteoclastos
	Aumento necrosis ósea	No efecto demostrado en humanos Disminuye la irrigación sanguínea
Tacrolimus	Aumento resorción ósea	Similar a la ciclosporina
Azatioprina	No evidencia	-
Micofenolato mofetil	No evidencia	-
Sirolimus	Disminuye formación ósea	Disminuye proliferación y diferenciación de los Osteoblastos No datos en humanos
Everolimus	Disminuye la resorción ósea	Interfiere con la actividad de los osteoclastos. No datos en humanos

B) Glucocorticoides

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es multifactorial. La administración prolongada de esteroides induce pérdida ósea en dos fases: una temprana con rápida disminución de la DMO, y una mas tardía, caracterizada por una pérdida menor y disminución de la capacidad de recuperación. Tienen un efecto indirecto sobre el hueso inhibiendo la absorción de calcio gastrointestinal, y la reabsorción renal de calcio y disminuyendo la síntesis de vitamina D en el riñón. A nivel gonadal, disminuyen la producción de estrógenos y andrógenos, favoreciendo la resorción ósea. Los efectos directos se realizan sobre los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Sobre los osteoblastos, inhiben su función y su número, incrementando su apoptosis. La disminución de su función, se acompaña de una menor síntesis de colágeno. Sobre los osteoclastos, estimulan su diferenciación, aumentando factores pre-osteoclastogénesis, (factor estimulante de colonia de macrófago, y del receptor RANK-L), y disminuyendo la osteoprotegerina (factor inhibidor de la osteoclastogénesis). También disminuye la apoptosis de los osteoclastos, llevando efectos a un reforzamiento de la resorción ósea. Finalmente sobre los osteocitos, se estimula su apoptosis y se inhibe su función normal, disminuyendo la fuerza ósea (41,42).

El impacto potencial de la dosis de glucocorticoides como determinante de la pérdida de hueso se apoya por la ausencia de pérdida de hueso a nivel lumbar y de fémur proximal encontrada en pacientes con trasplante renal tratados con bajas dosis de esteroides y tacrolimus (43). Nosotros hemos confirmado que la disminución y retirada de GC después del trasplante aceleró la recuperación de la DMO lumbar (Z-score -0,44 en el grupo con retirada precoz de prednisona vs. Z-score -0,99 en los pacientes en los que se mantenía prednisona; $p < 0,05$), sin efectos adversos en la tolerancia del injerto (34).

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTRASPLANTE

La aproximación terapéutica a la pérdida ósea de los TxO no está consensuada. El escaso número de estudios aleatorizados y el pequeño tamaño de las series de pacientes han limitado la posibilidad de extraer conclusiones. El tratamiento general implica seguir las medidas para la prevención de la osteoporosis: suprimir tabaco y alcohol; administrar adecuadamente suplementos de calcio y vitamina D, en dosis similares a la recomendadas para la osteoporosis posmenopáusica.

Los bisfosfonatos son en la actualidad el fármaco más efectivo y utilizado en el tratamiento de la enfermedad ósea postrasplante. Nosotros hemos descritos los efectos de la Calcitonina vs. Etidronato cíclico en la DMO lumbar de 120 pacientes con trasplante hepático (12), tratados durante 18 meses. El Etidronato produjo un incremento del 8.2%, frente a la calcitonina de 6.4% de la DMO. En otros 40 pacientes con trasplante cardiaco, evaluamos el tratamiento con calcidiol, que demostró superioridad frente al etidronato y la calcitonina (Figura 5) (11). En un trabajo de Guichelaar y cols. (44) en trasplantados hepáticos, el análisis histomorfométrico mostró que la calcitonina (n=14 calcitonina, n= 19 control) no tuvo efecto ni

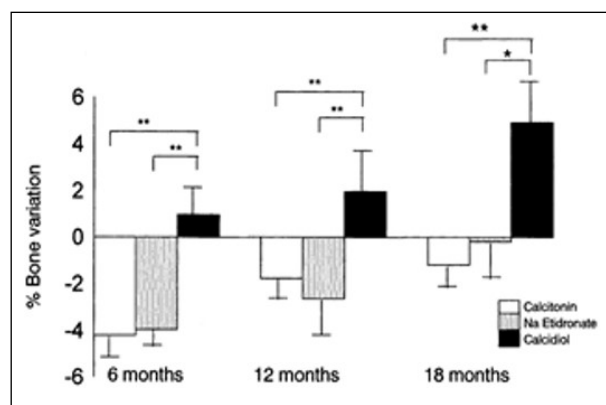


Figura 5. Cambios observados en la densidad mineral ósea (L1-L4) durante los 18 meses de tratamiento antiresortivo con Calcitonina, Etidronato y Calcidiol (* $p < 0,05$ y ** $p < 0,001$). (I. Garcia-Delgado et al, Calcif Tissue Int, 1997).

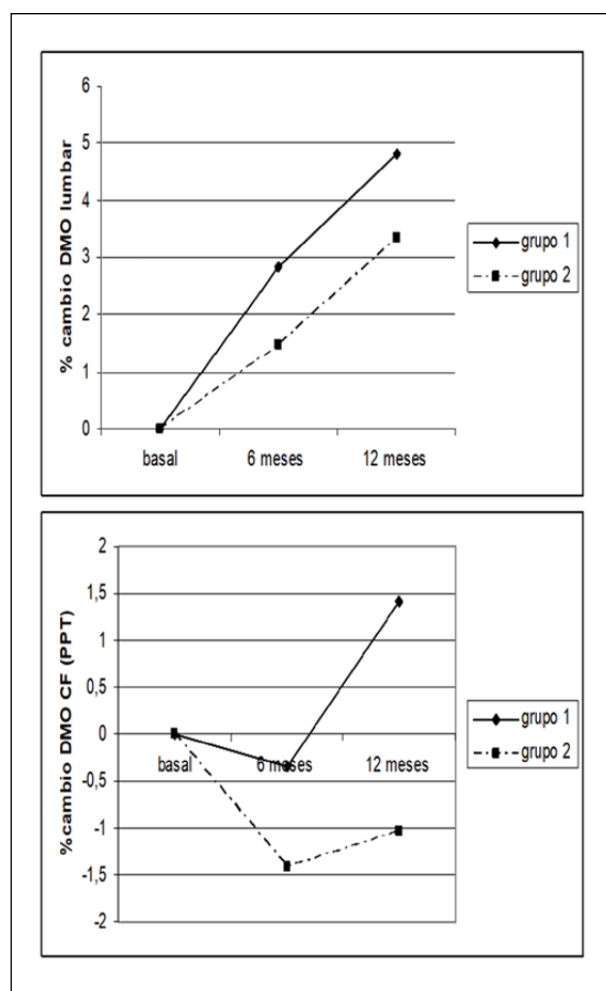


Figura 6. Parte superior: Cambio porcentual de DMO columna lumbar a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento. * $p = 0,014$ vs basal; # $p = 0,001$ vs basal; † $p = 0,007$ vs 6 meses. Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D. Parte inferior: Cambio porcentual de DMO Cuello Femoral a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento. * $p = 0,014$ vs basal; # $p = 0,001$ vs basal; † $p = 0,007$ vs 6 meses. Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

directo (número de osteoclastos, superficie de erosión) ni indirecto (grosor, número y separación trabecular) sobre los parámetros de resorción ósea. Hemos realizado una comparación de la administración de alendronato, etidronato, calcitonina y vitamina D3, en pacientes con TxH. El alendronato, se confirmó como el más potente antirresortivo y frenador de la pérdida ósea frente a los otros (45). Otros estudios con ibandronato, ácido zolendrónico y pamidronato, en diferentes TxO han demostrado también eficacia en la prevención de la pérdida ósea (46). Recientemente, describimos que 45 pacientes con TxH y tratados con Risedronato (RSN) presentaron aumento significativo de la masa ósea lumbar a los 6 y 12 meses comparados con los tratados con calcio y vitamina D (Figura 6) (47). La utilización del índice trabecular TBS, no demostró mejoría en la microestructura trabecular en el año transcurrido de terapia con risedronato, sugiriendo la necesidad de terapia más prolongada (48).

CONCLUSIONES

La Enfermedad Ósea Postrasplante con/sin aumento de fracturas puede contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad y pérdida de calidad de vida. Los mecanismos de la pérdida ósea son multifactoriales, e incluyen factores pretrasplante y postrasplante (glucocorticoides y otras medicaciones inmunosupresoras). La monitorización de la masa ósea es necesaria para tomar la decisión de tratamiento. Los bisfosfonatos combinados con calcio y vitamina D, son las opciones terapéuticas recomendadas.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación para la Investigación en Osteoporosis y Enfermedades Endocrinas por su apoyo en la realización de estas investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lofdahl E, Radegran G. Osteoporosis following heart transplantation and immunosuppressive therapy. *Transplant Rev* 107; 201: 232-239.
2. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(4): 937-963.
3. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shane E. Posttransplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(2): 143-149.
4. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001; 12(6): 484-492.
5. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT:

- long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12(9): 1390-1402.
6. Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11(7): 600-606.
7. Vedi S, Greer S, Skingle SJ, et al. Mechanism of bone loss after liver transplantation: a histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res* 1999; 14(2):281-287.
8. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(6): 321-326.
9. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12(9):1390-1402.
10. Floreani A, Mega A, Tizian L et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001; 12(9): 749-754.
11. García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraquas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(2): 155-159.
12. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, León M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(1): 15-19.
13. Hawkins FG, León M, López MB, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1994; 41(2): 158-161.
14. López MB, González Pinto I, Hawkins F, et al. Effect of liver transplantation and immunosuppressive treatment on bone mineral density. *Transplant Proc* 1992; 24(6): 3044-3046.
15. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104(5): 459-469.
16. Wang H, Jiang W, Zhou Z, et al. Liver transplantation in mainland China: the overview of CLTR 2011 annual scientific report. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2(4):188-197.
17. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. *Clin Transplant* 2010; 24(5): E145-152.
18. Danovitch GM, Cohen DJ, Weir MR, et al. Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003. *Am J Transplant* 2005; 5(4 Pt 2): 904-915.
19. Bianda T, Linka A, Junga G, et al. Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int* 2000; 67(2): 116-121.
20. Negri AL, Perrone S, Gallo R, Bogado CE, Zanchetta JR. Osteoporosis following heart transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3321-3324.
21. Thiébaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(7): 549-555.
22. Eshane E, Epstein S. Transplantation osteoporosis. *Transplant Rev* 2001; 15: 11-13.

23. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5): 1497-1506.
24. Pisani B, Mullen GM. Prevention of osteoporosis in cardiac transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(2): 160-164.
25. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2456-2465.
26. Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, Vaid M, Kelepouris E. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. *Postgrad Med* 2012; 124(3): 80-90.
27. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Shane E. Transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4): 783-792.
28. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(4): 937-963.
29. Sun L, Blair HC, Peng Y, et al. Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(47): 17130-17135.
30. Sun L, Peng Y, Zaidi N, et al. Evidence that calcineurin is required for the genesis of bone-resorbing osteoclasts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(1): F285-291.
31. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994 27; 57(8): 1231-1237.
32. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11(1): 1-7.
33. Bowman AR, Sass DA, et al. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4): 607-615.
34. Martínez Díaz-Guerra G, Gómez R, Jódar E, Loinaz C, Moreno E, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: Effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. *Osteoporos Int* 2002; 13(2): 147-150.
35. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997 15; 63(3): 380-386.
36. Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94(3): 257-264.
37. Anijar JR, Szejnfeld VL, Almeida DR, Fernandes AR, Ferraz MB. Reduced bone mineral density in men after heart transplantation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(4): 413-420.
38. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002 27; 73(4): 547-552.
39. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002; 15(2-3): 73-80.
40. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10(1): 132-138.
41. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 6; 379(2): 261-266.
42. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 417-424.
43. Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001 19; 357(9268): 1623.
44. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10(5): 638-647.
45. Gilfraguas L, Guadalix S, Martínez G, et al. Bone loss after heart transplant: effect of alendronate, etidronate, calcitonin and calcium plus vitamin D3. *Prog Transplant* 2012; 22(3): 237-243.
46. Nel JD, Epstein S. Metabolic bone disease in the post-transplant population. *Med Clin Nam* 2016; 100: 569-586.
47. Guadalix S, Martínez-Díaz Guerra G, Lora D, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transplant Int* 2011; 24 (7): 657-665.
48. Librizzi MS, Guadalix S, Martínez-Díaz Guerra G, et al. Trabecular bone score in patients with liver transplants after 1 year of risedronate treatment. *Transpl Int* 2016; 29(3): 331-337.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Hawkins-Carranza F.

Trasplante de órganos y remodelado óseo

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 249 – 255

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev03

NUEVOS PARADIGMAS Y PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA EN ESPAÑA

NEW PARADIGMS AND PERSPECTIVES IN CANCER RESEARCH IN SPAIN

Santiago Ramón y Cajal Agüeras

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Anatomía Patológica

Department of Pathology, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Translational Molecular Pathology, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

Spanish Biomedical Research Network Centre in Oncology (CIBERONC), Spain

Palabras clave:

Cooperación clonal;
Biopsia líquida;
Myc;
eIF4E.

Keywords:

Clonal cooperation;
Liquid biopsy;
Myc;
eIF4E.

Resumen

En este trabajo se resumen una serie de proyectos y líneas de investigación que están desarrollando un grupo de investigadores españoles con alta repercusión internacional.

Los trabajos están relacionados con cambios de paradigmas tanto en desarrollo tumoral como a nivel terapéutico. Incluyendo los conceptos de plasticidad celular y transdiferenciación de células, por la Dra. María Abad, la importancia del metabolismo en fenómenos de transformación y progresión tumoral, por los Dres. Sancho y F. Efeyan, la relación entre inflamación y cáncer, por los Dres. Pardo y Abad, así como el todavía desconocido significado de los micropéptidos, sintetizados a partir de Non-Coding RNA, que pueden suponer un cambio de paradigma en la comprensión de las vías de señalización y otras vías bioquímicas.

Es muy relevante el papel de la biopsia líquida, tras como demostró el Dr. Peinado, a nivel del estudio de mutaciones del B-RAF en exosomas en pacientes con melanomas y la realización de la biopsia virtual, con anticuerpos marcados con isótopos a nivel de patología cerebral, por el Dr. Schumacher. Todos estos conceptos necesitan de un apoyo bioinformático evidente y las aportaciones de los Dres. Varela y Quesada, con nuevas herramientas de secuenciación y de interpretación bioinformática suponen un avance extraordinario.

A nivel de tratamiento, destacar el desarrollo de inhibidores de dianas intocables, como la del MYC, por la Dra. Soucek, del fármaco de origen marino Trabectedina, con alta sensibilidad para liposarcomas mixoides y recientemente para carcinomas de pulmón de célula pequeña, el fascinante cambio de paradigma a nivel de la concepción del desarrollo de los tumores a partir de cooperación clonal y con células del microambiente. En este sentido, los trabajos de Manuel Valiente y la activación del factor STAT-3 de astrocitos en casos de metástasis cerebrales, y el aumento de la supervivencia tras su inhibición en ensayos clínicos. Destacar también los trabajos del grupo del Dr. Ramón y Cajal, con la propuesta de nuevos factores centrales de señalización que pueden ser dianas terapéuticas y que aumentan la sensibilidad a tratamientos convencionales y a inmunoterapia, como el factor EIF4E.

En resumen, las aportaciones diversas, tanto en investigación básica del desarrollo de la progresión tumoral como a nivel de nuevas dianas terapéuticas, muestran nuevas perspectivas que pueden suponer cambios de paradigmas de altísimo interés a corto plazo.

Abstract

This paper summarizes a series of projects and lines of research that are being developed by a group of Spanish researchers with high international impact.

The works are related to paradigm changes both in tumor development and at the therapeutic level. Including the concepts of cell plasticity and cell transdifferentiation, by Dr. María Abad, the importance of metabolism in phenomena of tumor transformation and progression, by Drs. Sancho and F. Efeyan, the relationship between inflammation and cancer, by Drs. Pardo and Abad, as well as the still unknown meaning of the micropéptidos, synthesized from Non-Coding RNA, which can lead to a paradigm shift in the understanding of signaling pathways and other biochemical pathways.

The role of liquid biopsy is very relevant, after as Dr. Peinado demonstrated, at the level of the study of B-RAF mutations in exosomes in patients with melanomas and the performance of virtual biopsy, with antibodies marked with isotopes at the level of brain pathology, by Dr. Schumacher. All these concepts need an obvious bioinformatic support and the contributions of Drs. Varela and Quesada, with new tools for sequencing and bioinformatics interpretation, represent an extraordinary advance.

Autor para la correspondencia

Santiago Ramón y Cajal

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: sramon@vhebron.net

At the treatment level, it is worth highlighting the development of untouchable target inhibitors, such as that of MYC, by Dr. Soucek, of the drug of marine origin Trabectedin, with high sensitivity for myxoid liposarcomas and recently for small cell lung carcinomas, the fascinating paradigm shift at the level of the conception of the development of tumors from clonal cooperation and with microenvironment cells. In this sense, the works of Manuel Valiente and the activation of the STAT-3 astrocyte factor in cases of brain metastases, and the increase in survival after inhibition in clinical trials. Also highlight the work of Dr. Ramón y Cajal's group, with the proposal of new central signaling factors that can be therapeutic targets and that increase the sensitivity to conventional treatments and immunotherapy, such as the EIF4E factor.

In summary, the diverse contributions, both in basic research on the development of tumor progression and at the level of new therapeutic targets, show new perspectives that may imply changes of paradigms of very high interest in the short term.

Apoyo financiero: SRYC admite el apoyo del Fondo de Investigaciones Sanitarias (P1170185, PI17/000564), Generalitat de Catalunya (AGAUR, 2017 SGR 9015), y CIBERONC 2017 (CB16/12/00363).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido avances relevantes en la investigación del cáncer y en el tratamiento basado en alteraciones genéticas específicas que mejoran la supervivencia en algunos tumores. Sin embargo, el progreso sigue siendo discreto o malo en la mayoría de los carcinomas cuando se diseminan con metástasis; La supervivencia es inferior al 30% de los casos.

Por tanto, debemos avanzar en busca de nuevos paradigmas que puedan explicar los complejos mecanismos involucrados en la carcinogénesis y en los nuevos enfoques de tratamiento.

Con estos objetivos, nos reunimos en julio, del 2019 en el Pirineo aragonés, un grupo de 15 científicos que realizan investigaciones en España y que están cambiando muchos paradigmas en la investigación y desarrollando proyectos disruptivos. En una reunión de tres días, compartimos ideas y establecimos un marco ideal de colaboración, donde patólogos, oncólogos, biólogos, bioinformáticos y científicos de datos, en conjunto, buscaron nuevos enfoques y equipos sinérgicos. La mayoría de los investigadores tienen menos de 45 años y sus descubrimientos y talento sobresalientes nos hicieron ser optimistas para los grandes avances en los próximos años.

Algunos de los aspectos más destacados de la reunión se pueden resumir en los siguientes puntos:

1.-La propuesta de nuevos paradigmas en la investigación del cáncer:

a) La reprogramación celular y la plasticidad celular, en biología y cáncer, de la Dra. Maria Abad, que pueden explicar la heterogeneidad intratumoral y la dinámica de la progresión tumoral. La plasticidad celular es la capacidad de las células para transitar entre diferentes estados o identidades celulares, incluidas las

transiciones entre estados epiteliales y mesenquimales, o entre estados diferenciados y desdiferenciados. El paradigma de la plasticidad celular está representado por las células madre embrionarias, que son capaces de generar todas las células especializadas que forman nuestro organismo adulto. El Dr. Yamanaka demostró en 2006 que podemos convertir células adultas especializadas en células madre embrionarias (llamadas iPS, de células madre pluripotentes inducidas) a través de un proceso llamado reprogramación celular. Más tarde, sus investigaciones mostraron que somos capaces de inducir la reprogramación celular dentro de los organismos vivos. (1)

La reprogramación celular tiene un potencial inmenso en la medicina regenerativa, ya que abre la posibilidad de generar células madre que a su vez regeneran cualquier tipo de célula dañada. Sin embargo, hoy sabemos que este proceso es un mecanismo que utilizan los tumores para generar, mantenerse y sobrevivir a terapias como la radio o la quimioterapia.

b) El papel del metabolismo celular en la transformación y la progresión tumoral, tal como lo presentó la Dra. Patricia Sancho (2), especialmente enfocado en vías metabólicas activas en células altamente agresivas como las células madre tumorales, como nuevas estrategias terapéuticas. La importancia de las enzimas mitocondriales en el desarrollo de muchos tumores está siendo clave para el diagnóstico de ellos, como IDH1 en los tumores cerebrales. Del mismo modo, el Dr. Alejo Efeyan enfatizó que el metabolismo reprogramado es un sello distintivo de las células tumorales, ya que la mayoría de las mutaciones seleccionadas en el cáncer aumentan la absorción de nutrientes, estimulan el anabolismo e incluso tienen un efecto negativo en el metabolismo del paciente. Afortunadamente, las demandas energéticas asociadas con las mutaciones oncogénicas constituyen una vulnerabilidad potencial que muchos laboratorios están tratando de enumerar y comprender, para luego explotarlas terapéuticamente. En particular, el Dr. Efeyan identificó vulnerabilidades de los linfomas foliculares causados por la acti-

vacación de mutaciones en la cascada de señalización de nutrientes aguas arriba de la mTOR quinasa, un regulador maestro del anabolismo. El Dr. Efeyan describió la sensibilidad selectiva de este grupo de tumores a la inhibición farmacológica de mTOR usando ratones genéticamente modificados (3).

c) Los nuevos enfoques de inflamación y cáncer por el Dr. Julián Pardo y la Dra. María Abad, quienes contribuyeron en las presentaciones de datos que apoyan la relación entre la inflamación y el desarrollo de algunos tumores, así como la plasticidad y el cambio del fenotipo celular (4).

Los datos experimentales y clínicos más recientes sugieren que la relación entre la inflamación y el cáncer no se limita al inicio del proceso carcinogénico sino que, además, la composición del microambiente inflamatorio afecta el resultado de la terapia contra el cáncer, incluidos los tratamientos tradicionales como quimioterapia o radioterapia, así como los avances más recientes en productos biológicos e inmunoterapias. Sobre esta base, el Dr. Pardo revisó las nuevas posibilidades de modular selectivamente la respuesta inmune inflamatoria para prevenir el desarrollo del cáncer o tratarlo, minimizando los posibles efectos secundarios.

d) El significado aún desconocido de los micropéptidos, presentado por la Dra. María Abad, en biología celular y cáncer. Se derivan de secuencias que hasta hace poco se consideraban no codificantes para ADN, ARN no codificante largo, que tienen perspectivas impresionantes para la comprensión de la biología actual.

e) El diagnóstico en biopsias líquidas de marcadores oncogénicos, pronósticos y terapéuticos basados en exosomas liberados por las células tumorales a la sangre. El trabajo pionero de Hector Peinado en melanoma y en clínica (5).

c) La realización de la biopsia virtual para el diagnóstico por el Dr. Alberto J. Schuhmacher que combina la selectividad y la especificidad de los anticuerpos hacia un determinado marcador de células tumorales con imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) para generar inmuno-PET. Esta "biopsia virtual" es equivalente a realizar el diagnóstico no invasivo y la monitorización de pacientes a lo largo del tiempo, utilizando una aproximación de tipo inmuno-histoquímica in vivo, integrada, cuantificable, 3D y de cuerpo completo. Este enfoque permitirá el diagnóstico de tumores donde el acceso por biopsia es imposible o puede conducir a una gran morbilidad en los pacientes. Estudios previos le están permitiendo proponer dianas específicas de los tumores y métodos para aislar poblaciones inmunes (6)

e) Los nuevos enfoques bioinformáticos y el análisis de secuenciación masiva. Los Dres. Ignacio Varela y Víctor Quesada (7,8) presentaron las herramientas que utilizan para los estudios de secuenciación masiva y para la secuenciación de células individuales. El Dr. Varela estudia desde una perspectiva bioinformática y molecular la heterogeneidad genética y funcional dentro de los tumores y su posible papel en la progresión tumoral y la metástasis. El Dr. Quesada resumió su contribución

al nodo español del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, estudiando la leucemia linfocítica crónica (CLL). Esta contribución incluyó el desarrollo del algoritmo Sidrón, que tiene en cuenta el proceso de secuenciación de alto rendimiento para mejorar la llamada al genotipo y filtrar los artefactos. Al aplicar esta herramienta a muestras emparejadas CLL / normales, este grupo descubrió nuevas vías bioquímicas involucradas en la tumorigénesis de CLL, tales como empalme, protección de telómeros y proteostasis. Estos resultados ilustran cómo la complejidad del desarrollo del cáncer puede conducir a futuras estrategias clínicas para enfatizar dos conceptos existentes: personalización y transversalidad. En cuanto a la personalización, los patrones mutacionales en CLL son extremadamente heterogéneos; Incluso diferentes mutaciones que afectan al mismo gen pueden tener diversos efectos bioquímicos. Por otro lado, algunos de los mecanismos novedosos de la tumorigénesis de la CLL juegan un papel importante en los tumores no relacionados, lo que sugiere que las estrategias transversales pueden ser útiles.

2.- La presentación de nuevos enfoques en el tratamiento del cáncer:

a) Basado en inhibir las llamadas "dianas intocables", como los genes Myc, RAS,... El excelente trabajo de la Dra. Laura Soucek (9), quien ha desarrollado el primer inhibidor contra el factor de transcripción Myc basado en un péptido penetrante celular (Omomyc) con acción negativa dominante y que ya está en desarrollo clínico. La mini proteína purificada Omomyc se comporta como un péptido que penetra en las células y podría usarse como un fármaco. Esta característica novedosa e inesperada nos permitió tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) in vitro e in vivo, mostrando una eficacia significativa y un excelente perfil de seguridad. Finalmente, gracias a un esfuerzo continuo durante más de 20 años, Omomyc alcanzará los ensayos clínicos en 2020 para el NSCLC y el cáncer de mama y, si se demuestra su eficacia, podría aplicarse a muchas más indicaciones oncológicas. (Figura 1)

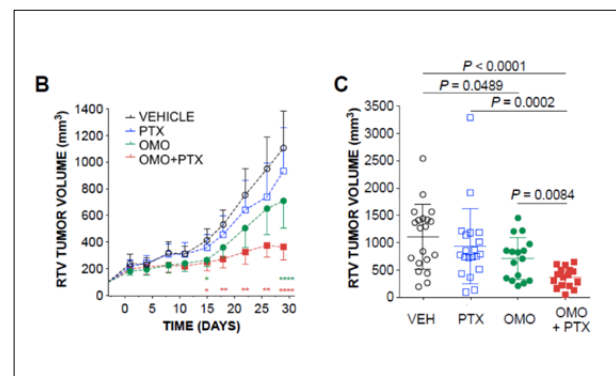


Figura 1. Esquema representando las diversas células que cooperan en los tumores primarios y en las metástasis. A nivel de cerebro, neuronas, astrogli, microglia, oligodendroglia, células inflamatorias y las células tumorales forman un microambiente tumoral. Imagen de astrocitos marcados con un anticuerpo anti pSTAT3. Los astrocitos peritumorales son positivos a este factor y estudios del Dr Valiente mostraron que dicha activación puede conllevar inhibición de la respuesta linfóide T citotóxica

b) La presentación de un novedoso agente antitumoral, Trabectidina, de origen marino, Dr. José Jimeno (10). Presentó cómo se puede desarrollar la trabectidina, un fármaco anticancerígeno derivado del mar a través de la fusión de evidencia clínica y biología molecular: el modelo conduce a la identificación de pacientes con sarcoma de tejidos blandos, específicamente liposarcoma mixto de células redondas con t12; 16 que conducen al CHOP FUS gen de fusión: se puede lograr una tasa de 90% de respuestas duraderas y control tumoral, además, si se excluyen las translocaciones tipo III, el modelo de intervención terapéutica en estos pacientes con Trabectidina logra una tasa cien por ciento de control tumoral que incluye respuestas que duran más de 2 años. (Figura 2)

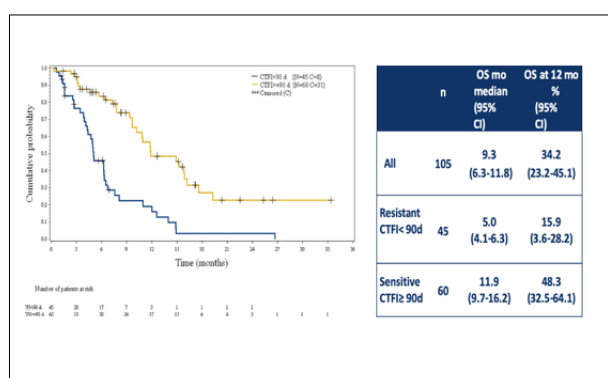


Figura 2. Estudio de la aplicación del péptido inhibitorio del gen MYC en un modelo murino de carcinoma de pulmón. El efecto antitumoral es significativo, especialmente tras tratamiento combinado con quimioterápicos

c) Basado en la heterogeneidad intratumoral, el nuevo paradigma de cooperación de clones tumorales y células del microambiente (fibroblastos, células vasculares, células gliales, células inflamatorias). El Dr. Manuel Valiente (11) presentó su trabajo para comprender el desarrollo de metástasis a nivel cerebral, con resultados terapéuticos muy novedosos basados en la prevención de la comunicación de las células tumorales con las células de la glía cerebral. Las células de metástasis a medida que crecen modifican el cerebro y lo transforman en un entorno que, a diferencia de lo que sucede en las etapas iniciales, protege las células metastásicas. Hemos identificado vías de señalización que marcan este microambiente alterado que promueve la metástasis, hemos diseccionado los mecanismos funcionales de la comunicación metástasis-microambiente y hemos generado una prueba de concepto pionera de la aplicación de esta biología a una nueva terapia que ha demostrado ser muy exitosa, solo en ratones pero también en pacientes. Estos hallazgos sugieren que una nueva vía potencial para mejorar las terapias antimetastásicas podría ser tener en cuenta los mecanismos de supervivencia específicos de los órganos que desarrollan las células cancerosas durante la colonización de cada órgano secundario. De hecho, esto podría generar en el futuro una novedosa terapia personalizada para la metástasis en la que se proporcionarían medicamentos específicos para desafiar la viabilidad de las células cancerosas que atienden a los órganos moleculares clave específicos de cada órgano. (Figura 3 y 4)

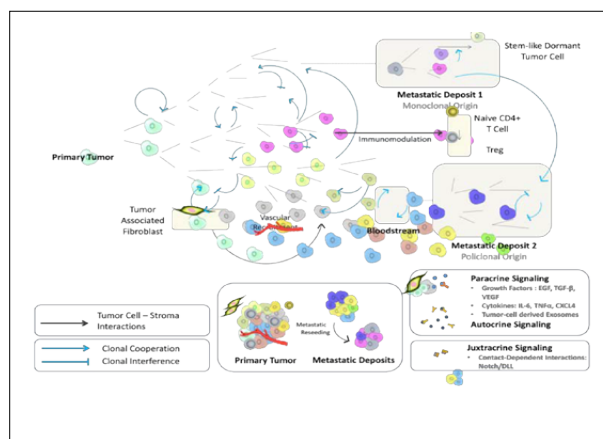


Figura 3. Datos de respuesta a la lurbinectidín in liposarcomas mixoides. Resultados de alta relevancia clínica

d) Buscando factores de embudo o centrales de señalización, el Dr. Ramón y Cajal (12,13) presentó los datos clínicos de la expresión de factores de señalización en tumores humanos. La expresión fue bastante heterogénea en la mayoría de ellos (pAKT, pmtor, pMAPK, pS6) pero 4EB-P1 y especialmente peIF4E que se sobreexpresaron en las células tumorales. La heterogeneidad de otros factores de señalización puede estar asociada con factores locales como hipoxia, estrés oxidativo, inanición ... Debido a que peIF4E confiere resistencia a muchos estreses celulares y medicamentos contra el cáncer, presentó un nuevo inhibidor de la quinasa MNKS que fosforila eIF4E, desarrollado por el grupo del Instituto Químico Sarriá. Se presentó una propuesta de tratamiento basada en la combinación de quimioterapia anti-peIF4E más quimioterápicos tipo doxorubicina. (Figura 5)

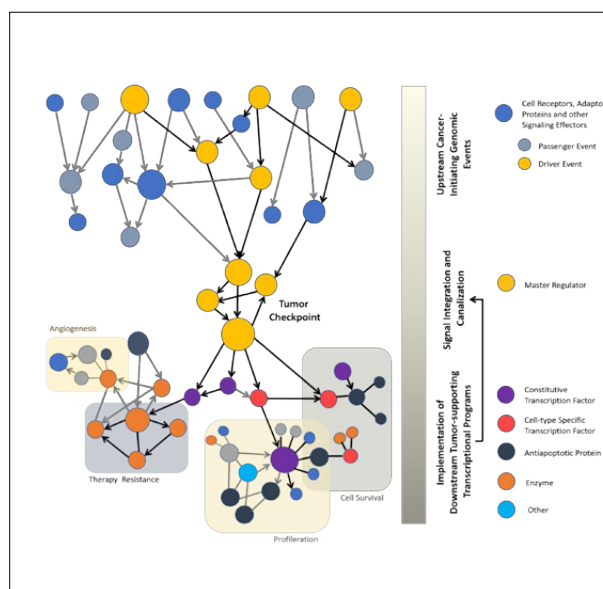


Figura 4. Esquema para reflejar la importancia de los factores centrales o funnel factors. Su identificación puede permitir atacar dianas terapéutica más globales y dependientes de múltiples alteraciones genéticas

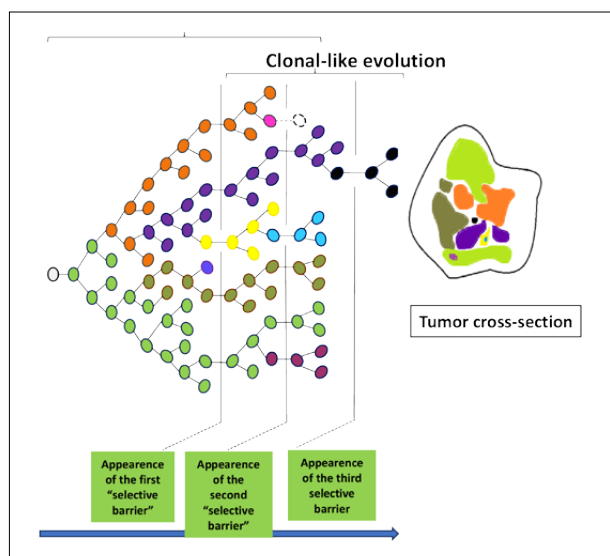


Figura 5. Esquema para entender el desarrollo tipo darwiniano en la formación de los carcinomas. En la actualidad, muchos consideran que los diversos clones cooperan entre sí para que el conjunto sea un tumor infiltrante y metastático.

e) Proyectos basados en el bloqueo de la comunicación celular y con el microambiente (14,15). La Dra. Pilar Martín-Duque, el Dr. Santiago Ramón y Cajal y el Dr. Héctor Peinado presentaron nuevos enfoques terapéuticos basados en prevenir la comunicación celular y evitar el desarrollo de metástasis. El Dr. Martín-Duque está buscando "Caballos de Troya", como vectores para transferir estas y otras terapias selectivamente a los tumores, evitando la toxicidad o los efectos secundarios en otros órganos. Hasta ahora, su grupo ha identificado varios de estos vectores utilizándolos con tratamientos propios o de sus colaboradores, como nanopartículas, drogas o virus. El Dr. Ramón y Cajal demostró que al inhibir la expresión la integrina B3, la entrada de exosomas disminuye muy significativamente y, por lo tanto, la comunicación celular, abriendo nuevas vías para prevenir la metástasis, evitando la comunicación entre clones tumorales y con células del microambiente.

CONCLUSIONES

En resumen, nuevos paradigmas y proyectos disruptivos vienen con perspectivas prometedoras e integradora (16). Solicitamos una mayor inversión en redes de fortalecimiento científico y equipos de investigación que promuevan investigaciones disruptivas que casi nunca son financiadas por las agencias estatales. La propuesta puede estar favoreciendo fiscalmente las donaciones privadas que pueden ayudar a las obras basadas en nuevos paradigmas y que las agencias estatales apoyan con aproximadamente el 20% de su presupuesto a las ideas disruptivas de los investigadores como lo hacen las empresas tecnológicas más exitosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature*. 2013; 502(7471):340-345
2. Jagust P, de Luxán-Delgado B, Parejo-Alonso B, Sancho P. Metabolism-Based Therapeutic Strategies Targeting Cancer Stem Cells. *Front Pharmacol*. 2019; 10:203.
3. Ortega-Molina A, Deleyto-Seldas N, Carreras J, et al. Oncogenic Rag GTPase signaling enhances B cell activation and drives follicular lymphoma sensitive to pharmacological inhibition of mTOR. *Nat Metab*. 2019; 1(8):775-789.
4. Lanuza PM, Pesini C, Arias MA, Calvo C, Ramirez-Labrada A, Pardo J. Recalling the Biological Significance of Immune Checkpoints on NK Cells: A Chance to Overcome LAG3, PD1, and CTLA4 Inhibitory Pathways by Adoptive NK Cell Transfer? *Front Immunol*. 2020; 10:301
5. García-Silva S, Benito-Martín A, Sánchez-Redondo S, et al. Use of extracellular vesicles from lymphatic drainage as surrogate markers of melanoma progression and *BRAF*^{V600E} mutation. *J Exp Med*. 2019; 216(5):1061-1070
6. Godino J, Schuhmacher AJ. Determination and Isolation of Immune Populations from Brain Tumor Microenvironments. *Methods Mol Biol*. 2019; 1884:177-188
7. Quesada V, Araujo-Voces M, Pérez-Silva JG, Velasco G, López-Otín C. Genome Sequencing and Analysis Methods in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol*. 2019; 1881:319-325.
8. González-Silva L, Quevedo L, Varela I. Tumor Functional Heterogeneity Unraveled by scRNA-seq Technologies. *Trends Cancer*. 2020; 6(1):13-19.
9. Massó-Vallés D, Beaulieu ME, Soucek L. MYC, MYCL and MYCN as therapeutic targets in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2020 Jan 31.
10. Jimeno J, Aracil M, Tercero JC. Adding pharmacogenomics to the development of new marine-derived anticancer agents. *J Transl Med*. 2006 Jan 9; 4:3.
11. Priego N, Zhu L, Monteiro C, et al. STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis. *Nat Med*. 2018; 24(7):1024-1035
12. Ramón Y Cajal S, Sesé M, Capdevila C, et al. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98(2):161-177
13. Ramon y Cajal S, Castellvi J, Hümmer S, Peg V, Pelletier J, Sonenberg N. Beyond molecular tumor heterogeneity: protein synthesis takes control. *Oncogene*. 2018; 37(19):2490-2501.
14. Martín-Pardillos A, Valls Chiva Á, Bande Vargas G, et al. The role of clonal communication and heterogeneity in breast cancer. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):666.
15. Sancho-Albero M, Encabo-Berzosa MDM, Beltrán-Visiedo M, et al. Efficient encapsulation of theranostic nanoparticles in cell-derived exosomes: leveraging the exosomal biogenesis pathway to obtain hollow gold nanoparticle-hybrids. *Nanoscale*. 2019; 11(40):18825-18836.

16. Ramón Y Cajal S, Hümmer S, Peg V, et al. Integrating clinical, molecular, proteomic and histopathological data within the tissue context: tissunomics. *Histopathology*. 2019; 75(1):4-19.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Ramón y Cajal S.

Nuevos paradigmas en investigación oncológica.

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 256–261

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev04

LA VISIÓN CROMÁTICA

CHROMATIC VISION

Julián García Sánchez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Oftalmología

Palabras clave:

Daltonismo;
Acromatopsia;
Protanopia;
Deuteranopia;
Tricromatopsia;
Discromatopsia.

Keywords:

Daltonism;
Achromatopsia;
Colour blindness;
Deuteranopia;
Protanopia;
Trichromatopsia;
Dyschromatopsia.

Resumen

Se hace un recorrido sobre la actualidad de los conocimientos sobre la Visión cromática desde el punto de vista físico repasando la evolución de estos hasta llegar a la teoría tricromática de Young-Helmholz, que es la actualmente aceptada. Se hace un recorrido sobre los conocimientos anatómicos y neurofisiológicos que permiten explicar que bastan tres conos diferentes dotados de sus correspondientes Opsinas que, seleccionando la longitud de onda correspondiente, pueden combinarse para ser capaces de identificar todos los colores de la naturaleza. Finalmente, partiendo de los conocimientos de la patología cromática iniciados por Dalton, se hace un seguimiento de los avances que han permitido delimitar la patología, tanto de los pacientes como de los animales dicrómatas así como de los tricrómatas anormales, basándose en el estudio de las Opsinas y de los medios de exploración disponibles tanto para estudios de investigación como para el diagnóstico clínico.

Abstract

To do a look over the current knowledge of the Chromatic Vision from the physical point of view, we reviewing the evolution of these to the theories that led to the trichromatic theory of Young-Helmholz, which is the currently accepted. We revise the anatomical and neurophysiological knowledge that allows to explain that three different cones equipped with their corresponding Opsins are sufficient that, by selecting the corresponding wavelength, can be combined to be able to identify all the colors of nature. Finally, based on the knowledge of chromatic pathology initiated by Dalton, the progress that has allowed to delimit the pathology, both of patients and of dichromatic animals as well as of abnormal trichromatism, is tracked, based on the study of Opsins and the means of exploration available for both research studies and the clinical diagnosis.

INTRODUCCIÓN

En esta presentación, intentaremos aproximarnos a la visión de los colores, tratando de valorar ante todo y, sobre todo, la visión cromática, tanto desde el punto de vista físico y/o médico, como a través del valor que esta interpretación del mundo coloreado tiene nuestra valoración del propio mundo que nos rodea.

Ante todo, hemos de ser conscientes de que, si la sensación cromática ha precedido en millones de años al lenguaje y, por supuesto, a la escritura, necesitaremos introducirnos en ella, más allá de las palabras y las letras, aunque para poder explicarla, no nos va a quedar otro remedio que apoyarnos en ambas.

Como punto de partida, podemos entrar en el tema haciéndonos una serie de preguntas que pueden ayudarnos desde una nueva perspectiva, dejando en un segundo plano lo que como médicos suele dominar nuestros planteamientos. Dejaremos, por tanto, la patología para introducirnos en el sentido que tiene nuestra capacidad para captar los colores para comprender mejor el sentido que tiene para la vida y nuestra relación con el entorno la visión del color.

¿Qué sentimos cuando vamos a una exposición o a un museo?

¿Somos capaces de apreciar colores y formas o simplemente nos limitamos a valorar la historia del cuadro, los personajes, su composición o la calidad al pintor?

Cuando contemplamos el cuadro del emperador Carlos V, ¿en qué pensamos? ¿Quizá en la perspicacia del pintor para hacernos ver al “emperador guerrero y victorioso” y, cuando contemplamos la Gioconda que nos atrae más ¿la sonrisa y la posible identidad de la persona allí representada o la combinación de colores que el pintor ha utilizado para conformar esa imagen? Paradójicamente, habitualmente dejamos en un segundo plano el color, que ha sido imprescindible para que el pintor lograra hacernos ver su obra y, aceptamos el engaño del autor para llevarnos a su terreno y llevar nuestra atención *hacia su mensaje*. La sonrisa misteriosa y el eterno vencedor de todas las batallas en nuestros ejemplos.

A modo de prólogo, vamos a aclarar algunos puntos que pueden ayudarnos a entrar en el complejo mundo de la visión de los colores.

Autor para la correspondencia

Julián García Sánchez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

CONCEPTOS PRELIMINARES

Una radiación determinada, únicamente puede producir la sensación de un color determinado, si alcanza un ojo que disponga de los elementos necesarios para poder procesar y, por tanto, producir la sensación de ese color. Es decir, *el color rojo no existe en la radiación de 650 nanómetros*, por tanto, para ser definida como tal, necesita un “ojo normal” o, mejor dicho, *“un sistema visual con la organización neural necesaria para identificar esa radiación electromagnética con ese color”*, pero, además, se requieren unas condiciones ambientales determinadas para que esa radiación sea reconocida, pues esa misma radiación no puede ser “identificada” en la visión nocturna cuando todos los gatos son pardos” (1,2). Quiere esto decir que la captación de la luz es, por tanto, un sistema mucho más simple o, aunque ni la captación de esta, ni la del color son imprescindibles para la vida; la naturaleza está llena de ejemplos de formas de vida que no reconocen los colores ni la luz (3).

LA VISIÓN CROMÁTICA

Aunque como señalábamos, la visión cromática no es imprescindible para la vida, para entenderla un poco mejor, analizaremos las ventajas de esta y las limitaciones de su carencia para tratar de comprender su papel en la naturaleza.

1.- Limitaciones de la visión acromática

Es indudable que la propia existencia de la visión cromática nos hace intuir que su carencia ha de tener necesariamente algún tipo de limitaciones, siendo la más notoria que se mueve en una única dimensión: La luminosidad. Y ¿esto que supone si lo trasladamos un nivel que nos permita comprenderlo?, algo tan simple como que nos resultaría imposible diferenciar una superficie clara mal iluminada de una oscura bien iluminada lo que supone que, en ocasiones, únicamente seríamos capaces de decidir basándonos en el entorno (3).

2.- Ventajas de la visión cromática

En la visión cromática, además de la luminosidad, el ojo es capaz de captar otras dos dimensiones: Tonalidad y saturación.

En la naturaleza, el color presenta una extraordinaria serie de utilidades, muchas de ellas perfectamente conocidas y estudiadas, junto a muchas otras no conocidas. Entre las conocidas figuran las de identificación, las de aviso y las responsables de la ayuda a la reproducción y a la alimentación. Los depredadores y sus presas utilizan los mismos colores para dos fines opuestos, el camuflaje para no ser descubierto e identificar a la presa frente al ocultarse para ser confundido con el entorno despistando al atacante, ayudándose en algunos casos, para mejorar todavía más la capacidad de ocultación, con el cambio de color según la

época del año, e incluso instantáneamente como es el ejemplo del camaleón. También el color puede ser una señal de aviso que advierte de la peligrosidad del individuo portador, recurso que es también utilizado por los que son inofensivos imitando a aquellos como algunas mariposas camufladas de avispa (3).

3.- Bases anatómicas de la visión del color

A partir del descubrimiento del efecto prismático por Isaac Newton en 1666, que poco después en 1672 le permite hacer una primera clasificación en la que diferencia los 7 colores primarios del espectro de la luz solar, son muchos los que se interesan por la visión del color, entre ellos el gran Leonardo da Vinci que ya reduce a 4 los colores puros o fundamentales que para el son rojo, amarillo, verde y azul, poco tiempo después en 1681 Edmé Mariotte los reduce a tres, rojo, amarillo y azul, siendo el primero en aproximarse, aunque sea como simple hipótesis, al modo en que la retina humana está organizada para lograr interpretar los colores. En 1757 Michael Limonosov basándose en la tesis de Mariotte que acepta, especula sobre la existencia en la retina de tres tipos de receptores que captarían esos tres colores fundamentales que sostienen los defensores de la teoría tricromática (1,2,3). En 1777 George Palmer opina que cada rayo de luz moviliza tres tipos de moléculas en la retina. Entrando ya en el siglo XIX, en 1801 Thomas Young, retoma el tema y opina, sin bases experimentales, apoyando esta idea de Mariotte, que, con el límite de tres receptores (“particules”) diferentes en la retina, es posible componer la totalidad de los colores, incluyendo el blanco; sostiene por tanto que, sobre la base de la teoría tricromática, tendría que haber en la retina unos elementos capaces de captar esos tres colores. El propio Young, unos años más tarde, en 1807, sostiene que la deficiencia de la visión de los colores descrita por Dalton en 1798 se debe a la ausencia o deterioro de uno de esos receptores. En 1854, Grassmann, moviéndose todavía en el plano de la hipótesis, define el tricromatismo en la visión del color como el hecho de que es posible conseguir cualquier sensación de color con la mezcla de los estímulos coloreados, rojo, verde y azul (R, G y B). La teoría de Young pasa desapercibida para sus contemporáneos hasta que en 1886 Helmholtz la toma y opina que en los conos retinianos existen tres especialidades específicas para cada uno de esos tres colores fundamentales, a partir de este momento, la teoría tricromática pasa a ser conocida como Teoría Young-Helmholtz. Puede sorprender que a lo largo del siglo XIX y principios de XX, todavía se aceptaba la teoría de los cuatro colores de Leonardo da Vinci por Goethe 1810, Hering 1878, Hess 1889, Laad-Franklin 1893, Westphal 1910 y muchos otros (4,5,6). Esta teoría de Young-Helmholtz no fue demostrada hasta 1983 por Dartnol que identifica las curvas de absorción de los tres tipos de conos (7,8).

Hasta que comenzaron los primeros estudios con reflectometría de fondo de ojo en la década de los 50 del siglo XX, la teoría tricromática continuó en el terreno hipotético, en 1955 Weale detecta un pigmento en los conos retinianos de la ardilla sensible a la luz de 535 nm. En 1957 Rushton detecta dos pigmentos en la fovea humana uno que absorbe el verde con un

máximo de 540 nm y otro el rojo con un máximo a los 590 nm a los que denomina Chlorolabe y Erythrolabe respectivamente. El tercer pigmento es detectado en 1964 por Marks que sería sensible al color azul con un máximo de absorción en 440nm, denominado Cyanolabe (7,8).

Actualmente, la microesferometría y la biología molecular han venido a confirmar totalmente las teorías de tres tipos de cono, y han permitido identificar el S o corto, el M o medio y el L o largo. Los tres pigmentos pertenecen a la familia de las Rhodopsinas y están constituidos por una larga cadena de aminoácidos con siete hélices, cuya secuencia determina la situación del máximo de la curva de absorción en el espectro visible. Estos tres pigmentos se denominan S-Opsina, M-Opsina y L-Opsina. La S-Opsina está constituida por 348 aminoácidos y su curva de absorción máxima se sitúa en los 420 nm (onda corta violeta), la M-Opsina tiene 364 aminoácidos, el 43% coinciden con los de la M-Opsina y su máxima absorción se sitúa en los 530 nm (onda media verde) y la L-Opsina con 364 aminoácidos, 96% de los cuales que coinciden con la M-Opsina, tiene su máxima absorción en la 560 nm (onda larga amarillo-verde).

Los estudios neurofisiológicos nos hacen saber que las tres señales de intensidad luminosa recibidos por los tres tipos de conos, que se produce en función de la intensidad luminosa percibida de forma puramente cuantitativa, son codificados en las células ganglionares en forma de tres señales de parejas antagónicas que han sido identificadas como rojo-verde, azul-amarillo y claro-oscuro (7,8).

El cerebro reconstruye el color a partir de los mensajes luminosos que recibe de las tres parejas antagonistas, rojo-verde y azul-amarilla más la señal acromática de luminosidad. Para que se pueda producir esta reconstrucción se necesita recibir al menos la excitación simultánea de dos fotorreceptores que bien pueden ser 1 cono y un bastón cuando hay poca luz o dos conos cuando hay buena iluminación. El color, una vez percibido, mantiene sus características tanto cuando hay luz crepuscular como bajo el sol del mediodía, esta propiedad de constancia del color ya fue observada por Young en 1807, sin embargo los colores varían en función del contexto, es decir si cambiamos el color del entorno, el color percibido de cualquier objeto varía aunque la iluminación se mantenga constante como demuestra Smith en 1998 (9).

LOS COLORES EN LA NATURALEZA

Los pintores que fueron quizá los primeros en utilizar las estrategias naturales de animales y plantas, es decir de los seres vivos, para incluirlas en sus cuadros, han sido los que nos han ayudado a comprender mejor como la naturaleza utiliza este tipo de características de la visión.

A.- Disimulación: Son todos los procedimientos utilizados en la naturaleza para ocultarse, son comunes a depredadores y presas, aunque lógicamente el fin que

se persigue es diferente en cada caso, dentro de este apartado, podemos diferenciar (3):

1.- Coloración críptica: Es la Homocromía que confunde al animal con su entorno y, frecuentemente según el hábitat, algunos animales ajustan su coloración a los cambios estacionales. Quizá en los animales árticos es donde es más evidente este tipo de disimulación (3).

2.- Coloración disruptiva: Se basa en una superposición de colores que actúan rompiendo la continuidad, únicamente cuando el animal está en su entorno natural, de modo que, si lo observamos aislado del conjunto, puede incluso parecer mucho más visible, pero se hace prácticamente invisible cuando está situado en medio de la manada, al atardecer, etc. El ejemplo más conocido y característico de este grupo es la cebra. En este grupo se incluyen principalmente las aves, aunque también lo presentan otros animales cuyo lado dorsal es oscuro frente a la blancura del ventral. Newton ya explicó este fenómeno haciendo ver que una superficie oscura bien iluminada (dorso), no se puede diferenciar de una clara poco iluminada a lo que es necesario añadir la confusión con la propia sombra del animal (3).

B.- Ostentación: Se utiliza para favorecer la identificación:

Coloración semática: Es la que sirve de aviso, e incluye diversas variantes (3):

1.- Episemática: Sirve para ayudar al reconocimiento entre animales de la misma clase.

2.- Aposemática: Aviso de peligrosidad para alertar a los posibles depredadores.

3.- Pseudoaposemática: Es la que utilizan los animales potencialmente inofensivos para ser confundidos con los del grupo anterior.

4.- Ocelos: Podríamos considerarlos como pertenecientes al grupo anterior pues persiguen el mismo fin de aparentar una peligrosidad inexistente, aunque por ser una combinación de colores con una forma determinada, las podemos considerar como un procedimiento más sofisticado. Consiste en la forma de unas manchas redondeadas que tratan de simular ojos; habitualmente se componen de una mancha central circular que imita la pupila, rodeada de un anillo claro con un color que simula el iris; en algún caso incluso presentan en el centro de la supuesta pupila, un reflejo blanquecino que pretende imitar el reflejo corneal. Son muy habituales en las alas de las mariposas, una en cada ala imitando los ojos de búhos, loros, rapaces, gatos, etc.

C.- Mimetismo: Se trata de una combinación de ostentación y disimulación pues trata de imitar la apariencia natural de un objeto o un animal, disimulando por tanto su propia apariencia unido a la ostentación de simular una falsa apariencia.

D.- La visión del color en los animales: Aunque el conocimiento de la visión de los pacientes daltónicos

nos ha ayudado a comprender mejor la visión cromática de los animales, el análisis de los conos y sus pigmentos ha sido definitiva para valorar exactamente qué tipo de visión tiene cada especie. La mayoría de los mamíferos son dicrómatas (conos M y S), como los pacientes daltónicos, excepto los primates que son tricrómatas (conos M, L y S), es decir tienen las tres Opsinas en los tres tipos de conos. Los insectos son tricrómatas en su mayoría excepto moscas, hormigas y libélulas que son dicrómatas. Los animales de vida nocturna en general son acrómatas, es decir carecen de conos y pigmentos para el reconocimiento de ningún color por ello la denominación “visión monocromática” que vemos en algunas publicaciones es una denominación inadecuada, conejos, ratones, etc., se incluyen en este grupo. Los peces que viven en superficie son tricrómatas, los de profundidades medias dicrómatas y los de la fauna abisal son acrómatas. Los mejor dotados de la naturaleza son las aves, que en algunas especies disponen de receptores y pigmentos adicionales que les permiten extender su arco cromático hasta el infrarrojo y el ultravioleta.

EL DALTONISMO. PATOLOGÍA DE LA VISIÓN CROMÁTICA

1.- Origen del conocimiento:

John Dalton nace en Cumbria en 1776, localidad situada al noroeste de Inglaterra junto al mar, muy cerca de Escocia situada al Norte. Joseph Huddart, nace también en Cumbria en 1741 y es el primero en describir una anomalía de la visión cromática cuando llega a su conocimiento la particular visión de los colores de un zapatero del puerto de Allomby en el que residía. Describe minuciosamente esta anomalía en una carta que en 1777 envía al erudito Reverendo Joseph Priestley en la que explica como el zapatero distinguía las fresas por su forma y tamaño, pero no por su color como el resto de las personas, aunque si mencionaba que, excepto en el color, tenía una vista normal pues veía lo mismo que todo el mundo normal. Huddart que encuentra otros casos similares en otros miembros de la misma familia, publica ese mismo año sus observaciones en *Philosophical Transactions of the Royal Society*. La proximidad geográfica de Eaglestfield en donde vivía Dalton, le permitió a este reunirse con esta familia Harris, lo que fue decisivo para avanzar y desarrollar su trabajo. Dalton, conocedor de las observaciones de Huddart fue el primero en realizar un estudio científico sobre esta anomalía cromática, que el mismo padecía, y en 1798 presenta su primera publicación sobre esta anomalía titulada “Extraordinary facts relating to the vision of Colours, with observations” en *Philosophical transactions of the Royal Society* de la que era miembro desde el 3 de Octubre de 1794. Ya señala el papel de la herencia al comprobar que su propio hermano y varios miembros de la familia Harris padecen la misma anomalía. En su publicación describe muy bien su interpretación de los colores, veamos algunos ejemplos: “La sangre la veo roja, pero... las manchas de sangre o barro en los calcetines son difíciles de distinguir.... El rojo, y particularmente el escarlata, es un color magnífico a la luz

de las velas, pero de día, algunos rojos están lejos de ser lo que son, yo los calificaría de gris sucio...El haz de una hoja de laurel es un buen equivalente de una barra de lacre, su envés tiene el color rojo claro de los sellos...me hago una idea general de la hierba... me parece muy poco diferente del rojo” (1).

2.- Terminología:

El término *Daltonismo* referido a la patología de la visión cromática, fue propuesto por el Suizo Pierre Prévost en 1805 y publicado en 1827. En 1837 August Seedeck ya diferencia al menos dos tipos de anomalía que denomina Protanopia y Deuteranopia, que es la que se adopta a partir de finales del siglo XIX, pero ¿esto en que consiste, más allá de la denominación?

En la *Protanopia* falta el pigmento visual L-Opsina en el cono L. En la *Deuteranopia*, el que falta es el pigmento visual M-Opsina del cono M. En ambos casos, la falta de un pigmento transforma el *Tricromatismo* en *Dicromatismo*.

En otros casos, cuando los conos conservan el pigmento, pero este está alterado, nos encontramos ante lo que se denomina Tricromatismo anómalo o anormal, que se denominará *Protanomalía* cuando el pigmento defectuoso es la L-Opsina del cono L y *Deuteranomalía* si es la M-Opsina del cono M la afectada (11,12,13).

3.- Diagnóstico. Medios de exploración:

Los procedimientos utilizados para el diagnóstico parten de una serie de principios que se han de tener en cuenta para valorar las tres dimensiones de la visión del color, es decir, la tonalidad que es el propio color, la pureza cromática que es la saturación y la claridad que es la luminosidad. Los principios generales son según Risse (14,15):

1.- La sensibilidad para la tonalidad ha de ser analizada directa o indirectamente. Se puede medir por la saturación, midiendo la cantidad mínima que el sujeto ha de añadir de la tonalidad sobre el test blanco para que lo vea diferente al blanco modelo y se puede medir por la luminosidad haciendo comparar al sujeto la impresión de una luz coloreada monocromática a la de una luz de referencia que puede ser blanca o monocromática; este último procedimiento no tiene aplicación clínica pues requiere un paciente muy entrenado previamente, se reserva para estudios de investigación.

2.- La comparación ha de realizarse con tonalidades especialmente elegidas tanto si en los test se utilizan colores monocromáticos espectrales como pigmentos coloreados.

3.- Esto se puede hacer comparando con un color invariable, como hacen los instrumentos que se basan en ecuaciones coloreadas, o clasificando los botones coloreados por orden de como en los test de confusión.

Ecuaciones coloreadas: Ideadas por Lord Rayleigh en 1881 (3), se basan en la medición del umbral de percepción comparando dos colores, modificando por parte del paciente el color test hasta que se alcanza el punto en que el color modificado es diferente al modelo. Esta medición se puede hacer con el llamado procedimiento metamérico cuando el color y la muestra son físicamente diferentes o el isomérico cuando son idénticos. En los test metaméricos el sujeto explorado ha de lograr igualar el test y el modelo, el test isomérico mide la sensibilidad diferencial para la tonalidad analizada. Actualmente se dispone de numerosos modelos de Colorímetros que permiten realizar tanto ecuaciones metaméricas como isoméricas. Los más utilizados son el Anomaloscopio de Ohta, el Anomaloscopio de Heilberg, el Anomaloscopio de Nagel y el Colorímetro automático Color Vision Meter CVM-712 (14).

Test de confusión: Son los utilizados desde que en 1876 Jakob Stilling (16) elabora las primeras *láminas pseudoisocromáticas* que permitieron llegar al diagnóstico clínico de las discromatopsias congénito-hereditarias y/o adquiridas. Todavía siguen siendo las más utilizadas para el diagnóstico todavía en la actualidad por su sencillez, especialmente las diseñadas en 1917 por Shinobu Ishihara(1,3).

Test de clasificación: El primero del que tenemos noticias es el de *Clasificación de colores* de 1837, que consistía en una serie de lanas coloreadas que el paciente había de colocar en un orden similar a los colores del espectro, fue ideada por el físico alemán August Seebeck y modificada por el sueco Alaric Frithiof Holmgren en 1877 (3). El procedimiento más utilizado actualmente para la correcta clasificación de las discromatopsias es el *Test 100-hue de Farnsworth-Munsell* de 1943 (17) y para el uso en la clínica diaria se emplean los más simplificados *Test Panel D-15 de Farnsworth* de 1947 (18,19), el 28-Hue de Roth y el 40-Hue de Lanthony (20).

CONCLUSIONES

El estudio de la Visión Cromática ha ocupado siempre en la Oftalmología un segundo plano y su estudio ha demostrado muy poco interés para los investigadores, quizá debido en parte por las dificultades que conlleva su interpretación, a pesar de ello, a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, se pudieron ir desentrañando, como hemos visto, muchas de las incógnitas que desde el siglo anterior se intuían pero no habían podido ser demostradas. Actualmente parece fuera de toda duda, que en el ojo humano la existencia de tres tipos de conos, cada uno de ellos dotado de una Opsina que es capaz de detectar preferentemente la información sobre los rayos luminosos con una longitud de onda determinada, nos permite a los individuos tricromatas diferenciar prácticamente la totalidad de los colores que se pueden encontrar en la naturaleza. Somos capaces, incluso, de entender el mecanismo de transmisión de la información desde estos tres tipos de conos hasta la célula ganglionar y a partir

de ahí, ya no tenemos las ideas tan claras. El recorrido de esta información hasta la corteza occipital y el procedimiento de elaboración de la imagen y como el cerebro es capaz de modular la imagen para que el color no varíe en condiciones iluminaciones diversas y por qué un mismo color es visto diferente cuando varía el color del entorno, ¿acaso la información que envía el cono con su Opsina no es idéntica?. Y como se ha resuelto la capacidad adaptación que nos permite a pesar de los movimientos oculares mantener en situación los cientos de colores del entorno, sin que estos se mezclen.

Confiemos en que la Neurofisiología nos permita en un próximo futuro obtener respuesta a estas y otras muchas lagunas que todavía oscurecen nuestros conocimientos sobre la Visión del Color.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duke-Elder S. System of Ophthalmology. Vol IV. The physiology of the eye and of vision. Henry Kimpton, London. 1968
2. Esteban de Antonio M. Historia de la Oculística. Vol I. Mac Line S.L. Madrid. 2011
3. Lanthony P. Historia natural de la visión cromática. La Martinière. París.2012
4. Cibis GW, Beaver HA, Johns K, et al. Fundamentos y principios de la Oftalmología. Elsevier España SA. 2008
5. Liesegang ThJ, Skuta GL, Cantor LB. Fundamentos y principios de Oftalmología. Elsevier. Amsterdam. 2008
6. Cabanis EA, Bourgeois H, Iba-Zizen M-T. L'imagerie en Ophtalmologie. Masson. París. 1996
7. Rushton WAK. Pigments and signals in color vision. J Physiol. 1972; 220: 1-31
8. Dartnall HJA, Bowmaker JK, Mollon JD. Human vision pigments: microspectrophotometric results from eyes of seven persons. Proc R Soc London B Biol Sci. 1983; B220: 115-130
9. Smith VC, Jin Q, Pokorny J. Color appearance: Neutral surrounds and spatial contrast. Vis Research. 1998; 38: 3265-3269
10. Lanthony P, Frézal J. Vision des couleurs and pathologie Génétique. Cap 16, en Dufier J-L, Kaplan J. Oeil et Genetique. Masson. París. 2005
11. Liou GI, Peachey NS, Peachey NS. Early onset photoreceptor abnormalities induced by targeted disruption of the interphotoreceptor retinoid-binding protein gene. J Neurosci. 1998; 18: 4511-4520
12. Molday RS. Photoreceptor membrane proteins, phototransduction, and retinal degenerative diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998; 39: 2491-2513
13. Pokorny J, Smith VC, Verriest G, Pincus AJLG. Congenital and acquired color vision defects. Grune&Stratton. New York. 1979
14. Risse J-F. Exploration de la fonction visuelle. Masson. París. 1999.
15. Linksz A. An essay on color vision and color vision test. Grune&Stratton. New York. 1964

16. Stilling J. Pseudoisochromatische Tafeln für de Prüfung des Farbensinner. Strasbourg. 1876. Citado por Risse J-F. Exploration de la fonction visuelle. Masson. París. 1999.
17. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100 hue and dichotomous test for color vision. J Opt Soc Am. 1943; 33: 568-578
18. Farnsworth D. The Farnsworth dichotmeos test for color vision blindness Panel D 15. Phisiological corporation. New York. 1947
19. Lanthony P, Dubois-Poulsen A. Le Farnsworth 15 désaturé. Bul Soc Ophtal Fr. 1973; 73: 861-866
20. Lanthony P. Le New color test. Bul Soc Ophtal Fr. 1975; 75: 217-222

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

García -Sánchez J.

La visión cromática

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 262 – 267

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev05

LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN OFTALMOLOGÍA

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ON OPHTHALMOLOGY

Herbert Stern Diaz

Académico Correspondiente Extranjero de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Tomografía de
coherencia óptica;
Oftalmología.

Keywords:

Optical coherence
tomography;
Ophthalmology.

Resumen

En esta conferencia analizamos el impacto de la tomografía de coherencia óptica en la oftalmología, describiendo sus principales aplicaciones con ejemplos e ilustraciones. El estudio detallado del segmento anterior del ojo, la posibilidad de la biometría, el estudio de la retina con su gran cantidad de alteraciones, así como el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina y del nervio óptico, han cambiado en las últimas décadas dramáticamente la especialidad. El diagnóstico y seguimiento del glaucoma de una manera eficaz y no invasiva, ha sido de vital importancia en el manejo de esta patología. Los avances como el OCT funcional, y los cambios en el futuro inmediato son la mejor prueba de la gran importancia y necesidad de esta tecnología en la oftalmología.

Abstract

In this conference we analyzed the impact of optical coherence tomography on ophthalmology, describing its main applications with examples and illustrations. The detailed study of the anterior segment of the eye, the possibility of biometrics, the study of the retina with its large number of alterations, as well as the study of the nerve fiber layer of the retina and optic nerve, have changed in recent decades dramatically the specialty. The diagnosis and monitoring of glaucoma in an effective and non-invasive way, has been of vital importance in the management of this pathology. Advances such as functional OCT, and changes in the immediate future are the best proof of the great importance and need of this technology in ophthalmology.

INTRODUCCIÓN

Desde su invención en los años 1990, la tomografía de coherencia óptica, ha cambiado dramáticamente el concepto y el entendimiento de muchos temas en salud. Y es en efecto, en el campo de la medicina en donde ha producido mayor impacto este equipo es la oftalmología.

En el área de la retina, ha demostrado ser eficaz para producir una biopsia in vivo, al obtener imágenes con una discriminación de 10 micras, con el Stratus OCT 3 y hasta 3 micras con el OCT HD. En la actualidad se obtiene una resolución cercana a la micrometría.

A través de un algoritmo de colores, puede obtenerse la información que se desee en una imagen que es posible entender sin conocer demasiado de física, ya que la tomografía de coherencia óptica, combina exitosamente diversos campos de la ciencia.

ORÍGENES DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La mejor comparación que puede establecerse es entre el OCT y el ultrasonido, entendiendo que el primero utiliza luz y el segundo, como su nombre indica emplea sonidos.

La idea del OCT surge de los trabajos en Interferometría. Este concepto fue desarrollado en el siglo XIX por un físico de origen judío, Albert Michelson (premio Nobel de física en 1907) quien realizó sus experimentos en el laboratorio de Hermann Von Helmholtz, el inventor del oftalmoscopio.

La interferometría se utilizó inicialmente para medir distancias, y en el siglo XX, su creador pudo calcular con precisión el ángulo de inclinación de una estrella. Por tanto este concepto permite mensurar e interpretar distancias, mediante la respuesta o no respuesta a una señal luminosa.

El sistema clásico e inicial de la interferometría y la tomografía de coherencia óptica, se establecía me-

Autor para la correspondencia

Herbert Stern Diaz
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

diente la emisión luminosa de un diodo superluminoscente, cuya luz, se dividía en dos haces de luz coherentes, esto es que todos sus puntos luminosos estuvieran en el mismo sitio de la onda al mismo tiempo. Uno de los haces se enviaba a la muestra o tejido a estudiar, y el otro haz se dirigía a un espejo de referencia. Luego esas dos señales luminosas eran recogidas por un receptor y luego un ordenador, analizaba las diferencias entre ambos haces de luz.

Desde 1987 el profesor Adolf Wrexler en Viena, propuso la medición de la distancia anteroposterior del globo ocular mediante la interferometría (1). Pero es en 1991, cuando se publicó en la revista Science, el primer artículo sobre la tomografía de coherencia óptica, firmado por David Huang, Eric Swanson y Joel Schuman, entre otros que marca el punto de partida de la incesante evolución de esta técnica diagnóstica que ha revolucionado prácticamente todos los campos de la medicina (2). En unos cinco años, ya contábamos con protocolos de análisis de glaucoma desarrollados por Schuman y los de retina desarrollados por Carmen Puliafito. En los primeros 10 años la mayoría de los trabajos eran sobre oftalmología, pero a partir del 2000, la cantidad de trabajos publicados en todo tipo de revistas de investigación médica creció de forma exponencial. Hacia el 2019 se han publicado más de 10,000 trabajos sobre la tomografía de coherencia óptica. Contamos en la actualidad con 50 empresas, 100 grupos de investigación, dedicados a estudiar y llevar más adelante esta tecnología y se han registrado más de 1000 patentes. (3)

ANALIZANDO LAS IMÁGENES

Debemos analizar la resolución axial y la transversal. La resolución Axial, determinada por la fuente de luz, determina cuales capas de la retina se pueden distinguir con claridad. Mientras que la resolución transversal determina la precisión con la que pueden ser definidas y separadas diversas estructuras. La resolución transversal está determinada por el sistema óptico del ojo, puede ser afectada por el diámetro pupilar y es corregida de forma activa por el sistema de escáner. A medida que disponemos de mejores fuentes de luz, tales como láseres de femtosegundo o de piconsegundo, mejoramos en profundidad las estructuras que podemos analizar, y la mejoría en los equipos, en su *hardware*, nos permite conseguir cada vez mejores y más claras imágenes. El cambio ha sido dramático. En 1998 conseguimos 100 escáner por segundo, en la actualidad llegamos a 95,000. La resolución axial en 1998 era de 15 micras y en la actualidad estamos por debajo de las 3 micras. Esto en poco más de dos décadas. El sistema original, se conoció como de *dominio tiempo*, y dependía de que cada señal era analizada una por una y tenía la limitante de tiempo de la velocidad en que cada imagen se procesaba. Cuando en 2008 ya se introducen los equipos de alta definición, se basaban en un espectrómetro que, al descomponer todas las longitudes de onda, mediante un dispositivo, producía una enorme cantidad de información que era procesada mediante las transformaciones de Fourier. Este nuevo concepto se conoce como OCT de

dominio Fourier, o espectral, y permitió un aumento significativo en nuestra capacidad de análisis. Se hace la comparación de que antes era un avión de hélice y se convirtió en todo un avión a reacción.

DE LA ESTRUCTURA A LA FUNCIÓN

La casa pionera en el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica fue la casa Zeiss, con sus diversos modelos. En la actualidad existen múltiples equipos fabricados por casas tan prestigiosas como la Topcon o Nidek de Japón, la Heidelberg de Alemania o la tan interesante casa Optopol de Polonia. Como hemos visto estos equipos tenían una excelente capacidad de análisis de la estructura retiniana de inicio, luego de todo el segmento anterior del ojo y a partir de ahí diversas especialidades médicas utilizaron esta tecnología. Hacia el 2013, el concepto de análisis de estructuras cambió con la introducción de los tomógrafos de coherencia óptica capaces de estudiar funciones. El primero fue el doppler OCT. Forma más usada de OCT funcional. Requiere poca adaptación del *hardware* y es tan sólo una mejoría en la capacidad de procesamiento. Se toman scans sucesivos en una misma localización, y se puede medir la diferencia en las fases. La limitación que presenta es que todavía la cantidad de artefactos asociados al movimiento ocular es elevada. Los cada día mejores algoritmos de procesamiento han ido paliando esta situación. Como hemos resaltado los sistemas actuales permiten realizar 95,000 escáner por segundo. En el doppler OCT se toma un punto de la fase de la onda de luz, y se analiza durante 3.28 segundos, lo que permite obtener un flujo y un estudio funcional, de unos 2 milímetros, asumiendo un ritmo cardíaco de 73 pulsaciones por minuto. (10)

APLICACIONES EN OFTALMOLOGÍA

La oftalmología ha sido la más beneficiada entre las diferentes especialidades médicas por los avances en la tomografía de coherencia óptica. Actualmente utilizamos esta tecnología para efectuar una biometría de la longitud anteroposterior del globo ocular, en la exploración del segmento anterior del ojo, en la evaluación tanto estructural como funcional de la retina, en el estudio del glaucoma y en el análisis de la cabeza del nervio óptico. (9) (13)

BIOMETRÍA

La biometría aparece como aplicación de la tomografía de coherencia óptica en un trabajo publicado por el profesor Adolf Fercher, en marzo de 1988, con el título "medición de la longitud del ojo mediante interferometría con una luz parcialmente coherente", Optics Letters, vol. 13 No. 3. En 2016 en un trabajo realizado en el Centro de física médica y de ingeniería bio-

médica de la Universidad médica de Viena, publicado en Invest Ophthalmol Vis Sci, firmado por el doctor Christoph Hitzenberger en que también figura el profesor Fercher, (4) vuelven a mostrar las ventajas de la medición del globo ocular con la tomografía de coherencia óptica. Esta aplicación de la tomografía de coherencia óptica tendrá mayor proyección en el futuro cuando los sistemas actuales de OCT lo incorporen a sus programas de análisis.

SEGMENTO ANTERIOR

En cuanto al estudio del segmento anterior del ojo, podemos analizar la córnea, la cámara anterior, el ángulo iridocorneal y la superficie anterior del cristalino. El OCT de segmento anterior nos permite estudiar el grosor corneal, realizar un mapa paquimétrico muy exacto, tomar medidas corneales con gran precisión, analizar la correcta colocación de anillos intracorneales y evaluar la interfase tras cirugía Lasik refractiva. Los modernos programas de análisis permiten tomas de alta definición de la córnea e incluso evaluar la película lagrimal, particularmente importante en casos de ojo seco. Los equipos de navegación del OCT, permiten colocar el punto de análisis en cualquier posición de la superficie corneal, lo que nos permite estudiar por ejemplo úlceras corneales y la evolución de su tratamiento. La capacidad de los equipos de análisis del segmento anterior del ojo, permiten tomar mediciones importantes como la longitud blanco blanco, o la profundidad de la cámara anterior del ojo. La profundidad de la cámara anterior es un indicador importante de riesgo de glaucoma por ángulo estrecho o cerrado, que el OCT realiza con gran exactitud. De igual forma la gonioscopia o gonimetría realizada con la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior, permite obtener mediciones muy precisas de dichos ángulos sin los inconvenientes de la gonioscopia tradicional, que es una técnica de contacto.

De igual forma evaluamos la presencia de sinequias anteriores, esto es las adhesiones patológicas entre la córnea y el iris, frecuentes tras episodios de inflamación intraocular. Sin gran dificultad podemos evaluar lesiones del iris, como quistes o tumores, y verificar la eficacia y permeabilidad de una iridotomía.

En la superficie anterior del cristalino es particularmente útil, y luego de cirugía de cataratas, nos es posible evaluar la correcta colocación del lente intraocular. (5)

RETINA

Los tomógrafos de coherencia óptica de alta definición nos ofrecen una imagen similar a la histología retiniana, permitiéndonos definir las diferentes capas retinianas. Podemos identificar edemas, distrofias, degeneración macular asociada a la edad, desprendimientos intraretinianos, agujeros maculares, alteraciones de la interfase vitreoretiniana, membranas epiretinianas, alteraciones asociadas a uveítis o inflamaciones y estudiar las estructuras coroideas.

Un reporte típico de análisis macular nos ofrece los valores de grosor central expresado en micras, en una medición desde la membrana limitante interna hasta la capa de epitelio pigmentario, nos ofrece además el volumen macular expresado en milímetros cuadrados y el valor promedio del área en forma de cubo explorado también en micras. Nos ofrece además en forma gráfica los valores centrales y de los diferentes cuadrantes y además un detalle de la superficie del complejo membrana limitante- epitelio pigmentario, así como imágenes separadas de la superficie de ambas estructuras, particularmente útil en casos de degeneración macular asociada a la edad. Otro de los reportes del Cirrus 5000 de la casa Zeiss, permite evaluar el grosor macular desde la capa de células ganglionares hasta la capa plexiforme interna, que será muy interesante en la evaluación de sujetos con sospecha de glaucoma.

El OCT nos permite evaluar los pacientes diabéticos en búsqueda de varias patologías, tales como edema o maculopatía y además con los nuevos sistemas funcionales, realizar una angiografía que nos permite identificar los neovasos que caracterizan la retinopatía diabética proliferativa. Podemos clasificar los edemas como difusos o quísticos. Nos es muy útil esta tecnología en el seguimiento de las patologías, ya que disponemos de una herramienta de comparación de los valores retinianos en el tiempo.

En la degeneración macular asociada a la edad, tenemos la posibilidad de detectar precozmente membranas neovasculares submaculares, o alteraciones en la superficie retiniana que nos permitirán clasificar esta patología. La gran ventaja del OCT es que es una tecnología no invasiva, que ni siquiera requiere dilatación pupilar en la gran mayoría de los casos estudiados.

En el caso de los agujeros maculares, podemos con facilidad clasificar el estadio de los agujeros, podemos medir sus dimensiones, seguir su evolución en el tiempo y además verificar el resultado quirúrgico en aquellos casos que ameriten intervención.

Uno de los extraordinarios avances en este equipo ha sido la introducción del análisis funcional, el doppler OCT, que permite realizar angiografías con el OCT sin necesidad de uso de colorantes, tales como la fluoresceína sódica, que pueden producir lesiones renales en diabéticos. El doppler Oct nos permite evaluar las alteraciones de diferentes estructuras retinianas, además del análisis morfológico, podemos evaluar las alteraciones en la textura de la superficie estudiada. Además de los diferentes lechos vasculares retinianos, el análisis de la interfase vitreoretiniana, podremos evaluar además la coriocapilar y la coroides.

La cantidad de información de gran valor que nos ofrece este equipo, y las nuevas aplicaciones de las que cada día disponemos han convertido al OCT en la tecnología de referencia para estudios retinianos. Además, que la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía o maculopatía diabética o el glaucoma están entre las principales causas de aparición de nuevos casos de ceguera en el mundo. (6, 7)

GLAUCOMA

El OCT nos permite, con los estudios del ángulo irido-corneal, confirmar si el glaucoma es de ángulo abierto o cerrado. Luego tendremos los análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras que le nutren, que son de vital importancia en el estudio de los pacientes glaucomatosos.

El primero de los resultados muestra el Nerve Fiber Layer Map. Esta es una imagen topográfica de la disposición de las fibras. Su aspecto típico es de alas de mariposa, con sus colores rojo y amarillo, dependiendo del grosor en cada punto de la capa. Luego tenemos el mapa de desviación, RNFL Deviation Map, que muestra las desviaciones de la normativa. Vemos dos círculos rojos, uno delimita la excavación y el más externo el área de cálculo del grosor de la capa de fibras nerviosas. A continuación se presenta el grosor del anillo neurosensorial, que presenta la comparación de ambos ojos. Luego por debajo nos presenta el gráfico de grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en la presentación TSNIT, esto es, el grosor detallado en cada uno de las zonas principales y su comparación con la normativa vigente. Luego por debajo del TSNIT presenta esta misma data en forma de cuadrantes y horaria. Esta información se estudia comparandola con la normativa. Es importante destacar que la zona más sensible a cambios en las sospechas de glaucoma es la zona horaria de las VII horas. A ambos lados nos presenta scanners vertivales extraídos del cubo de información del nervio óptico. Los bordes del disco y de la capa de epitelio pigmentario se marcan en negro y los de la limitante interna y la excavación en rojo.

De acuerdo a los estudios utilizados para la normativa, el valor normal del promedio de grosor de la capa de fibras nerviosas con el Cirrus son de 75 a 107.2 micras. La simetría entre ambos ojos debe estar entre el 76% al 95%. El área del anillo neurosensorial se considera normal entre 1.015 y 1.615 mm².

Que podemos obtener con el OCT en el glaucoma?

1. Medición de la capa de fibras nerviosas
2. Seguimiento del tratamiento médico o quirúrgico del glaucoma
3. Estudios morfométricos de la papila óptica
4. Confirmar o no la sospecha de glaucoma,
5. Realizar una adecuada evaluación del tratamiento, confirmar o no la presencia de cambios en el nervio óptico y saber si se ha conseguido o no la meta de la estabilidad.
6. El análisis de la capa de celulas ganglionares es una herramienta de gran importancia para detectar cambios tempranos que en la evolución del glaucoma.

Nuestro objetivo es detener lo mas temprano posible la apoptosis en el nervio óptico.

El OCT de alta definición Cirrus nos ofrece además el Guided Progression Analysis (GPA), el análisis guiado de la progresión en el glaucoma, que tras disponer de dos analisis de base y con 3 en total permite estudiar las variaciones de deterioro o de progreso del mapa del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, del promedio del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y del promedio de la relación excavación-disco. Estos valores nos permiten además realizar un análisis de regresión que nos permitirá de un pronóstico en la evolución de la patología. (8, 9, 10, 11)

CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO

Además de su utilidad en el glaucoma, en patologías tales como edema papilar o lesiones tipo neuritis, la exploración de la relación de los valores de la cabeza del nervio óptico con los valores de la capa de fibras nerviosas de la retina, son de gran utilidad en las patologías que afectan la morfología y morfometría de la cabeza del nervio óptico. (12)

NOVEDADES EN EL OCT

En poco tiempo dispondremos de nuevos tipos de OCT como el Swept Source, que ya está disponible en algunos equipos y que pese a su gran capacidad de analisis corioideo no ha impactado aún en la práctica como esperabamos. De igual forma el OCT de polarización, que será particularmente importante para el estudio de la córnea y sus alteraciones. El OCT mmolecular, que utiliza protones de segunda generación armónica para ofrecer imágenes cada vez de mayor y mejor calidad y resolución. Los equipos de que dispondremos en un futuro no muy lejano llegarán a 250,000 escaners por segundo.

En otras especialidades médicas como cardiología, gastroenterología, dermatología, neumología, urología el OCT es hoy una herramienta valiosa. En el area de la neurología, el uso del OCT para analizar la capa de fibras nerviosas de la retina, se ha identificado como de alto valor para predicción y seguimiento de la enfermedad de Parkinson, de la Esclerosis múltiple entre otras alteraciones neurológicas. (13, 14)

CONCLUSIONES

La facilidad en la realización de este estudio, no invasivo y que no requiere largo tiempo para su ejecución han convertido a la tomografía de coherencia óptica en el herramienta diagnóstica más importante en la oftalmología moderna.

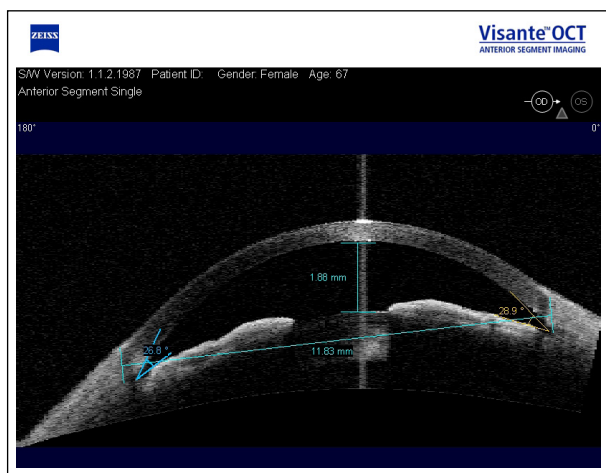


Figura 1. Estructuras y mediciones del segmento anterior del ojo, con gonometría, que muestra ángulo estrecho

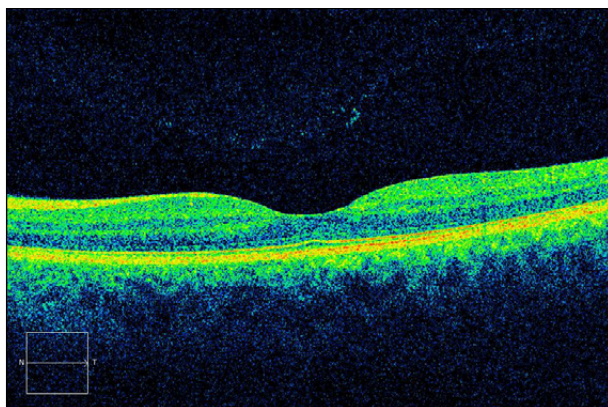


Figura 2. Retina sensiblemente normal, en que podemos diferenciar sus capas

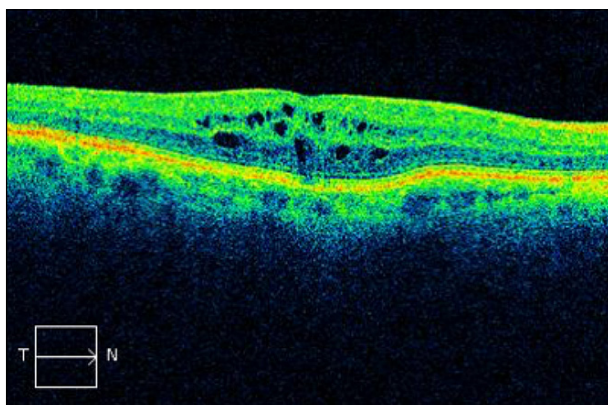


Figura 3. Edema diabético difuso quístico

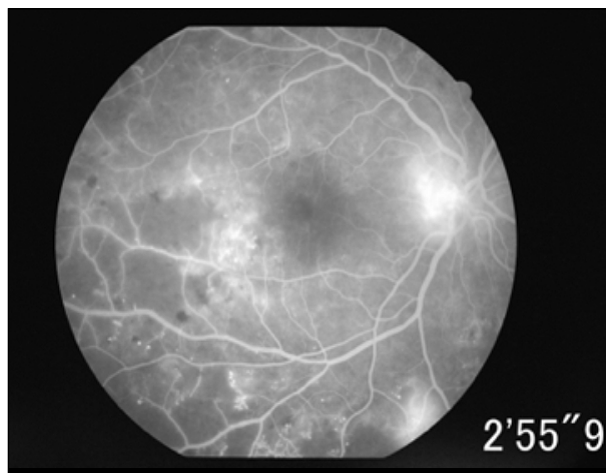


Figura 4. Estudio de retinopatía diabética proliferativa con colorante

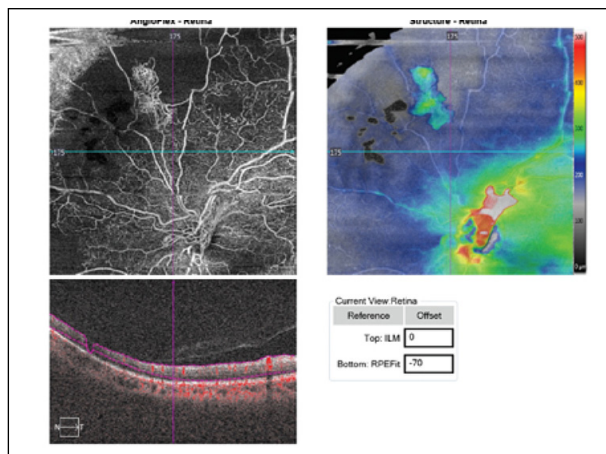


Figura 5. Retinopatía diabética proliferativa evaluada sin necesidad de colorante

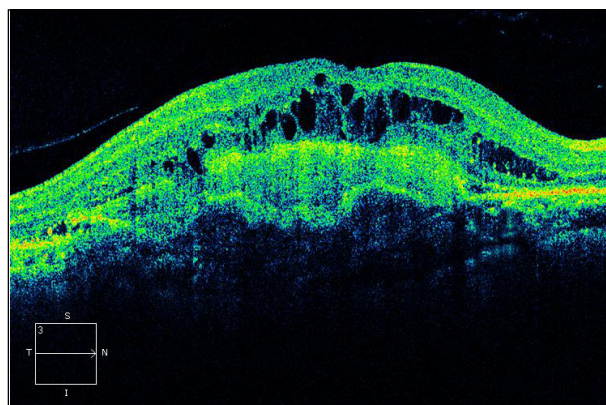


Figura 6. Degeneración macular asociada a la edad con membrana neovascular y edema

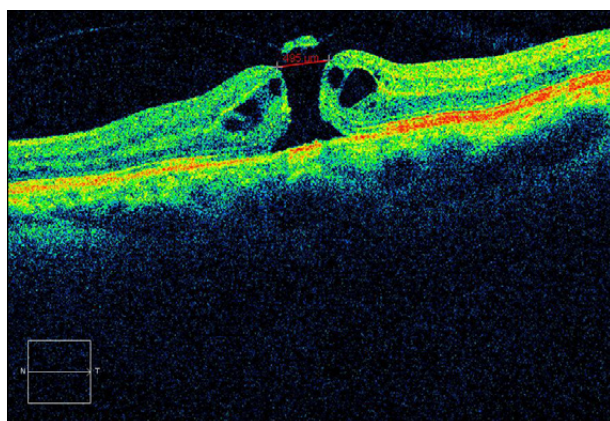


Figura 7. Agujero macular con quistes y separación del óperculo, con las mediciones correspondientes



Figura 8. Análisis por sectores y con mapa gráfico de la capa de células ganglionares

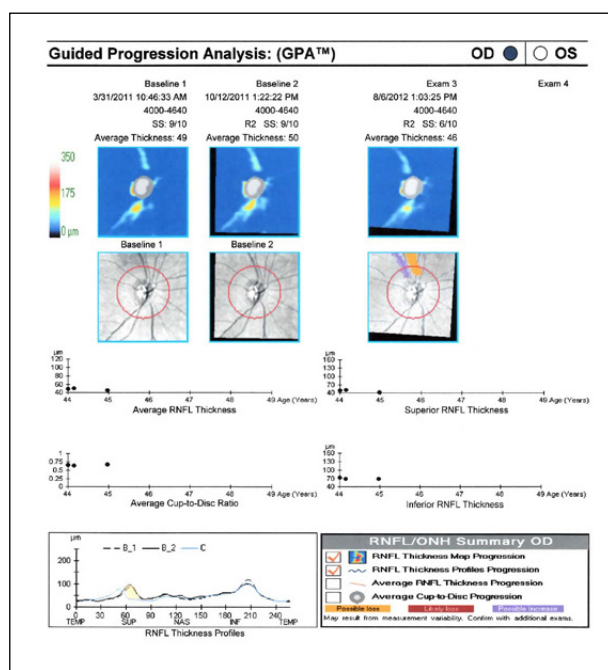


Figura 9. Analisis de progresión en glaucoma

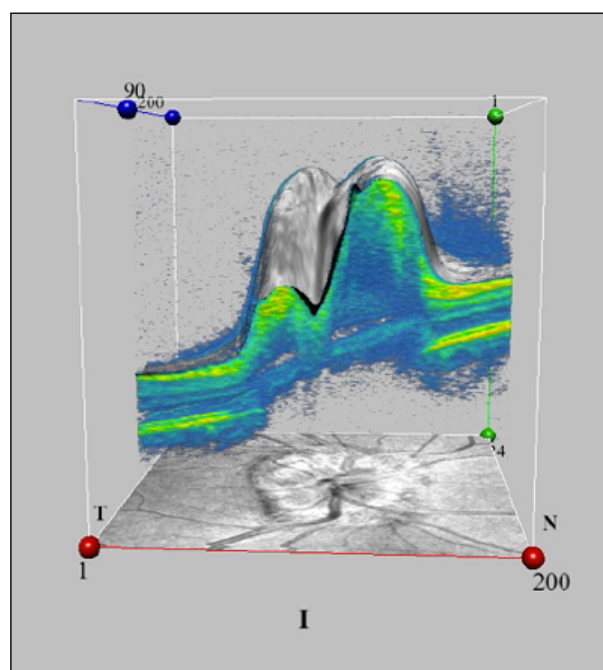


Figura 10. Cubo de imagen tridimensional de la cabeza del nervio óptico

BIBLIOGRAFÍA

1. Fercher A, Mengedoh K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry. *Opt Lett* 1988; 13(3): 186-192.
2. Huang D, Swanson E, Puliafito C et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
3. Arevalo JF, Lasave AF, Arias JD, Serrano MA, Arevalo FA. Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 José Manuel Espino Lecture. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2181-2206.
4. Hitztenberger C, Drexler W et al. Key developments for partial coherence biometry and optical coherence tomography in the human eye made in Vienna. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9): 460-474.
5. Stern H. Tomografía de coherencia óptica. Maestría de Oftalmología organizada por el Consejo Argentino de Oftalmología; 2008.
6. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(2): 139-143.
7. Stern H. El OCT en el edema macular. En: Tomografía de coherencia óptica. Highlights of Ophthalmology, Jaypee; 2011.
8. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6(2): 89-95.
9. Giovaninni A. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; 236: 34-36.
10. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevicz A, Hartl I et al. UHR OCT in glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112(2): 229-237.
11. Stern H. El OCT de alta definición en el Glaucoma. En: Modern trends in ophthalmology. Highlights of Ophthalmology, Jaypee; 2012.
12. Stern H. El OCT en la evaluación del Nervio Óptico. En: Tomografía de coherencia óptica. Highlights of Ophthalmology, Jaypee; 2011.
13. Functional optical coherence tomography: principles and progress. Kim J, Brown W, Maher JR, Levinson H, Wax A. *Phys Med Biol* 2015; 60(10): R211-R237.
14. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography: current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(3): 213-221.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Stern-Díaz H.

La tomografía de coherencia óptica en oftalmología

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 268-274

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev06

REVISIÓN

ABUSOS Y MALOS TRATOS A LAS PERSONAS MAYORES

ELDER ABUSE AND MISTREATMENT

José Manuel Ribera Casado¹; Montserrat Lázaro del Nogal²¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Gerontología y Geriatria

Catedrático Emérito de Geriatria (UCM)

²Profª. Asociada Facultad de Medicina (UCM). Vocal de la Comisión contra la Violencia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid**Palabras clave:**Abusos;
Negligencias;
Maltrato económico;
Fraudes;
Maltrato psicológico;
Maltrato físico;
Abuso sexual.**Keywords:**Abuse;
Negligence;
Financial abuse;
Frauds;
Psychological abuse;
Physical aggression;
Sexual aggression.**Resumen**

Se presentan y comentan los principales problemas derivados de los abusos, malos tratos y negligencias sobre la población de más edad, con especial énfasis en nuestro país donde el problema, siempre difícil de cuantificar, podría alcanzar al 10-20% de este grupo etario. El objetivo es poner el foco sobre el tema ante profesionales y sociedad, llamar la atención acerca de su magnitud y trascendencia, destacar algunos de los puntos más relevantes en relación con este fenómeno e invitar a todos a la reflexión en orden a poder incorporar actitudes que contribuyan a minimizarla. Se ofrecen datos de la literatura y se analizan los abusos y malos tratos económicos, psicológicos y físicos, sus formas de manifestarse, factores de riesgo y perfiles de maltratador y víctima. Por último, se sugieren posibles vías de actuación ante estas situaciones.

Abstract

With this paper authors offer a description of the main problems derived of abuse, mistreatment and negligence produced over elderly people. It is difficult to know the magnitude of the problem, but data suggests that about 10-20% of elders could be victims of this situation. Our aim is to do a call to professionals and society in order to take into account this question, and to look for ways that minimize it. We present data from medical and social publications, and we analyse the different situation of abuse, mistreatment and negligence in financial, psychological, and physical fields, its manifestations and consequences, as well as its risk factors and the profile of victims and aggressors. We offer some suggestions about the ways to procedure in these cases.

INTRODUCCIÓN

Los malos tratos y los abusos al anciano, en cualquiera de sus formas, son un fenómeno tan frecuente como poco difundido. Representan una forma de discriminación por edad apenas denunciada y se focalizan en un segmento de población muy indefenso. Ser dependiente constituye uno de sus factores de riesgo más importantes. Se trata de un problema ignorado no sólo por el conjunto de la sociedad, sino también, en gran medida, por los profesionales de la atención al anciano. Incluso, con frecuencia, es asumido por los interesados como inevitable. Una lacra menos conocida, valorada y denunciada que la correspondiente a otros colectivos, víctimas también de abusos, maltrato y discriminación por razones de género, raza, religión o situación social (1, 2)

Hasta el último cuarto del pasado siglo apenas se ha prestado atención a esta cuestión en la literatura médica o jurídica de ningún país. En España el interés se inició en la década de los 90 y, en seguida, comprometió a profesionales y a instituciones como la Sociedad

Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) o el Instituto Nacional de Servicios Sociales (INSERSO). Muy pronto dio lugar a un número relativamente amplio de estudios y publicaciones (3-16).

Nuestro objetivo es poner el foco sobre este tema ante sociedad y profesionales, llamar la atención acerca de su magnitud y trascendencia, destacar algunos de los puntos más relevantes en relación con este fenómeno e invitar a todos a la reflexión en orden a poder incorporar actitudes que contribuyan a minimizar el problema.

1.- CONCEPTOS. ¿DE QUÉ HABLAMOS?

El diccionario de la RAE define la palabra “abuso” como el “uso o aprovechamiento excesivo o indebido de algo o de alguien en perjuicio propio o ajeno”. Por “abuso de confianza” cabría entender “el mal uso que uno hace de la confianza que le ha sido depositada”.

Autor para la correspondencia

José Manuel Ribera Casado

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jribrea.hcsc@salud.madrid.org

Encontrar una definición adecuada del maltrato al anciano ha sido más laborioso. El *National Center of Elder Abuse* lo definió en los años noventa como “Cualquier acto u omisión que produzca daño, intencionado o no, practicado sobre personas de 65 años o más, que ocurra en el medio familiar, comunitario o institucional, que vulnere o ponga en peligro la integridad física o psíquica, así como el principio de autonomía o el resto de derechos fundamentales del individuo, constatable objetivamente o percibido de forma subjetiva”.

Poco desde la Declaración de Toronto, en la que participó la Organización Mundial de la Salud, matizaba algo más y establecía que “el maltrato de personas mayores se define como la acción única o repetida, o la falta de respuesta apropiada que ocurre dentro de cualquier relación donde existe una expectativa de confianza que produzca daño o angustia a una persona anciana”. Añadía que “puede ser de varios tipos: físico, psicológico-emocional, sexual, financiero o, simplemente reflejar un acto de negligencia intencional o por omisión” (17). Definiciones posteriores por parte de organismos internacionales, comisiones o grupos de trabajo siempre se han establecido sobre la que acabamos de citar.

Por negligencia se entiende el “fallo de la persona responsable del cuidado para responder de manera adecuada a las necesidades que requiere la persona anciana”. El término necesidad se aplica en relación al alimento, al vestido, la habitación, las relaciones afectivas, la libertad frente al acoso o las amenazas de violencia, así como en los aspectos básicos de la vida cotidiana. Es la forma más común de abuso y maltrato. Puede ser intencionada o no. Las negligencias más habituales son los “olvidos” a la hora de prestar atención en la limpieza personal o del entorno, la alimentación y la administración y control de la medicación. En base a lo anterior se puede hablar de maltrato doméstico o de maltrato profesional.

Existen muchos tipos de maltrato. Los más habituales y estudiados son el económico, que, obviamente, incluye el robo directo, pero que, con mayor frecuencia, puede referirse al uso no apropiado o fraudulento de dinero o bienes de la víctima; el psicológico que, como veremos, se manifiesta, entre otras formas, a través de insultos, rechazo activo, aislamiento o diversas formas de abandono; y el físico, que incorpora cualquier acción, no accidental, que provoque o pueda provocar daño físico o enfermedad en el anciano. Una variante de este último sería el sexual: acoso que implica tocamiento, agresión verbal, violación, etc.

Otra forma de maltrato de la que hoy no nos vamos a ocupar es la llamada “sumisión química”, que se produce a través de agentes químicos o farmacológicos con la intención de manipular la voluntad del anciano o modificar su comportamiento con fines delictivos. Normalmente se recurre a sustancias psicoactivas que evitan que la víctima se encuentre en condiciones de prestar su consentimiento legal o de presentar resistencia a su atacante (18).

2.- ALGUNOS DATOS

Nos encontramos ante un problema global muy difícil de cuantificar. En todo caso se trata de una situación muy habitual (19), mucho más frecuente de lo que se piensa y, sobre todo, de una magnitud que rebasa en mucho los números que aparecen en los registros por haber sido denunciados. La OMS estima que el 15.7% de la población mundial mayor de 60 años ha sido víctima de alguna forma de abuso (WHO. En http://www.who.int/ageing/projects/elder_abuse/en). Algún metanálisis reciente sugiere que los países con menor prevalencia son aquellos donde se iniciaron este tipo de estudios, los Estados Unidos y, sobre todo, Canadá. De acuerdo con esta fuente el fenómeno parece más habitual en lugares como Nigeria y en buena parte de los países del continente asiático (20).

Una revisión sistemática a partir de 50 estudios seleccionados publicados en varios idiomas de abusos autorreferidos por parte de personas mayores de 60 años que viven en el mundo comunitario, destaca que 1 de cada 6 personas es víctima de abuso (14.1%). El abuso psicológico aparecería en el 11.8% de los casos, las negligencias en el 4.1%, los económicos en el 3.8%, el sexual en el 2.2% y otras formas de abuso físico en el 1.9% (21).

La denuncia es poco habitual. No existe un hábito establecido y el hecho de que muchas de las agresiones provengan de un medio muy próximo a la víctima lo hace todavía más difícil. Según un estudio de la Confederación Española de Organizaciones de Mayores (CEOMA) en España sólo se notifica uno de cada 24 casos de maltrato y abuso a personas mayores. Añadían que, en la mayor parte de los casos, el colectivo no sabe cómo denunciarlo (22). Un estudio llevado a cabo entre sus miembros por SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos Generalistas) que recoge la experiencia de más de un año señala que en más del 10% de los pacientes mayores de 65 años había sospecha de malos tratos (23).

Una vía indirecta de aproximación para cuantificar el problema puede ser el análisis de las sentencias judiciales. Una tesis doctoral de la Universidad Autónoma de Barcelona (24) analizó las sentencias de las Audiencias Provinciales españolas relacionadas con maltrato a ancianos producidas entre los años 2000 y 2013, a partir de la base de datos del Consejo General del Poder Judicial. Se revisaron 5649 sentencias. Cumplían los criterios (edad >65 a. y determinadas palabras clave en relación con el tema) un total de 338. Destacan entre sus resultados que el acto enjuiciado más frecuente era encuadrable en el epígrafe de delitos: 120 (40%), de los que 65 (21.7% del total) lo eran contra el patrimonio. Se tipificaron como faltas 89 casos (26.3%).

Otros datos de este trabajo señalaban que se produjo una resolución condenatoria en el 85% de los casos y absolutoria en el 15%. La edad media de las víctimas fue de 80 años y eran mujeres el 78%. El 23% de los ancianos presentaban alguna forma de patología mental. Por su parte la edad media del maltratador

era de 44 años. Eran varones el 71%, familiar directo de la víctima el 35% y conocidos no familiares el 33%. El lugar correspondía al domicilio de la víctima en el 67% de los casos. En el 20% la agresión había tenido lugar en la vía pública y en el 13% en algún tipo de institución (residencias, hospitales).

La negligencia era el tipo de delito mayoritario (64.2%). Las lesiones llegaban al 11%, Entre los delitos económicos el 25% eran estafas. Las agresiones sexuales representaban el 3%. Los abusos físicos guardaban relación con la menor edad del maltratador ($p: 0.0001$), el sexo masculino ($p: 0.0001$) y la existencia de una relación de parentesco ($p: 0.0001$), mientras que el abuso psicológico se relacionaba con el parentesco ($p: 0.0001$) y con el hecho de haber tenido lugar en el domicilio ($p: 0.0001$).

En otra tesis doctoral se analiza la prevalencia de maltrato físico a partir de los ingresos por fractura de cadera en mayores de 70 años producidos durante doce meses en el servicio de traumatología de un hospital terciario. Del total de 392 casos (72% mujeres) en un 12% había sospecha de malos tratos previos (25).

Una publicación española detecta 172 casos de malos tratos registrados en un servicio de urgencia hospitalario durante 3 años. Compara mayores y menores de 65 años y concluye que: 1) La urgencia médica es quizás el lugar más adecuado para detectar el problema. 2) Existe historia de violencia previa en más de la mitad de casos en ambos grupos de edad. 3) el retrato robot de la víctima muestra una mujer anciana, con importante deterioro físico y cognitivo. 4) El abuso económico y la negligencia son más frecuentes en la población anciana. 5) Fallecen al cabo de un año más de un tercio de los pacientes ancianos víctimas de malos tratos y 6) El registro hospitalario es básico para la detección y el seguimiento del maltrato en el anciano (26).

3.- ABUSOS Y MALOS TRATOS ECONÓMICOS Y FINANCIEROS

Al igual que en otras formas de abusos y malos tratos cabe aquí también distinguir entre aquellos que tienen lugar en un plano individual y los que ocurren a nivel institucional. Entre los primeros se encuentran la utilización no consentida (o no consensuada) de los recursos materiales del anciano (domicilio, propiedades de todo tipo, etc), la utilización no consentida (o no consensuada) de su dinero (pensiones, cuantas bancarias, etc.), los abusos de confianza por parte de entidades financieras e incluso, directamente los fraudes y estafas bancarias.

En el plano que podríamos considerar de las instituciones los ejemplos son infinitos. Uno muy común es responsabilizar (culpabilizar) al colectivo de más edad de las sucesivas crisis económicas del país, basándose en el costo que suponen las pensiones, en el gasto farmacéutico elevado que genera este colectivo o en cuestiones similares. Titulares de prensa agresivos como “Crisis y envejecimiento, principales ame-

nazas del SNS, según expertos en gestión” (“Médicos y pacientes”. OMC 26.IX.2016) son relativamente frecuentes tanto en la prensa general como en la especializada.

Otros ejemplos ligados a las administraciones tienen que ver con el copago de los medicamentos, algo directamente relacionado con la edad, puesto que son los ancianos quienes los consumen de forma mayoritaria, con la exigencia abusiva de visados administrativos para adquirir determinados productos médicos (fármacos, prótesis, etc.) o con el afortunadamente fallido intento de cobrar un euro por receta.

El anciano constituye una víctima ideal para las estafas financieras, algo que tiene una repercusión indudable sobre su calidad de vida e incluso sobre su salud. Un trabajo llevado a cabo en nuestro país encuestaba a 188 víctimas de las llamadas “preferentes” o de las “hipotecas multidivisas”. La edad media de la muestra era de 66 años. Como población control equivalente para poder establecer comparaciones se recurrió a la Encuesta Nacional de Salud que publica el Instituto Nacional de Estadística cada varios años con preguntas comunes a las de dicha encuesta. Los resultados pusieron en evidencia con diferencias muy significativas que los “estafados” tenían una peor calidad de vida subjetiva, tasas más altas de depresión y ansiedad, trastornos de todo tipo muy frecuentes, intensos y variados, y, sobre todo, alteraciones muy importantes en relación con la cantidad y calidad del sueño (27).

En la misma línea, la última Encuesta de Salud de la Ciudad de Madrid incorpora algunas preguntas que permiten comparar a los sujetos víctimas de este tipo de estafa con aquellos del mismo sexo y edad que no lo habían sido. El análisis centrado en la calidad de vida y en la salud mental, muestra diferencias muy importantes en ambos parámetros en contra de la población estafada (28).

Una revisión reciente bien elaborada informa y se pregunta las razones que pueden determinar que este colectivo sea especialmente vulnerable ante conductas fraudulentas. Revisa la literatura de los últimos años y pone el énfasis en los factores de riesgo. Entre ellos cita el bajo nivel cultural, el deterioro cognitivo, el aislamiento, la confianza en el entorno y en la población encargada de orientar sus finanzas y el deseo de una vejez tranquila. Sugiere algunas formas de prevención y de atención a las víctimas (29)

Cabría preguntarse si la jubilación obligatoria no constituye una forma más de maltrato económico. En España este evento tiene lugar mayoritariamente a los 65 años. La misma edad fijada hace un siglo cuando aparecieron las primeras disposiciones al respecto. Los cambios de todo tipo en estos cien años han sido enormes. Afectan a la demografía. La esperanza de vida al nacer se ha duplicado; se ha multiplicado por cuatro la proporción de sujetos que superan los 65 años que, a día de hoy, se aproxima al 20% siendo así que hace un siglo estaba por debajo del 5%. Pero es que, además, son completamente diferentes las condiciones físicas, mentales y laborales, así como los tipos de trabajo y las capacidades de los

individuos que alcanzan esa edad. Lo son, también, las posibilidades tecnológicas que ofrece la sociedad. A todo ello habría que añadir las dificultades administrativas que se le plantean a la persona mayor para poder seguir manteniendo algún tipo de trabajo remunerado después de la jubilación.

4.- ABUSOS Y MALOS TRATOS PSICOLÓGICOS

En el plano individual la expresión más común de abusos psicológicos -o emocionales como también se les llama- es en forma de negligencias. Tienen lugar, sobre todo, en el trato diario domiciliario o institucional y suelen estar protagonizados por personas muy próximas al anciano, familiares o cuidadores. Entre los ejemplos más reiterados se pueden citar los insultos, las malas caras, los desprecios y menosprecios, los llamados silencios ofensivos, la omisión de cuidados, las amenazas, las críticas reiteradas e incluso las diversas formas de abandono.

Existen indicadores de sospecha para el abuso psicológico individual que debieran ponernos sobre aviso. Entre ellos, por parte de la víctima, la existencia de depresión, confusión o desorientación de difícil interpretación, la agitación emocional, la ansiedad o las ideas autolíticas. Por parte del eventual agresor las actitudes de extrema cautela, la imposición de aislamiento físico y/o social y las amenazas de abandono o de institucionalización. También su agitación emocional o la ansiedad, la hipervigilancia, las evasivas o la vacilación para hablar directamente

Una encuesta realizada en España en 2013 sobre discriminación por edad entre 176 profesionales de la atención al anciano (socios de la SEGG), puede orientar acerca de lo que piensan los expertos en la materia en relación con este punto. La edad media de los encuestados era de 45.4 años. El 63% eran mujeres, el 59% médicos, psicólogos el 19% y otros profesionales el 22%. Merece destacarse que la experiencia laboral media de la población encuestada en su trabajo con personas mayores era de 17.2 años

Entre los resultados destaca que un 83% de los encuestados afirmaba que es frecuente tratar a la persona mayor como si fuera un objeto (p.ej. cuando se le ducha, moviliza, o “es aparcada” en la espera de un ascensor). Un 82% considera que al hablar con y de las personas mayores se emplean términos inadecuados (p. ej., “abuelo/a”). Un 71% que al dispensar diversos servicios a menudo se muestra falta de respeto en el trato (p. ej., el tuteo). Opinaban que se realizan comentarios inapropiados cuando se lleva a cabo el aseo de personas mayores hospitalizadas un 62%. Todos estos datos expresan una opinión muy extendida por parte de los encuestados acerca de lo que cabe considerar como abusos psicológicos basados en la edad (30, 31)

La percepción del propio anciano a este respecto tampoco es muy positiva. La Unión Democrática de Pensionistas llevó a cabo una encuesta telefónica a 409 personas mayores de 65 años en el ámbito estatal (32).

El 33% señalaba que el médico atribuía sus males a “cosas de la edad”; entre un 10 y un 20% se consideraban víctimas de falta de consideración, menosprecio o “estigmatización” por la edad. Se quejaban de chistes con burlas de la persona mayor un 14%, de lenguaje despectivo (viejo, vejete, abuelo) el 11%, de intento de engaño en un banco en base a su edad avanzada el 8.6% y de “infantilización” en el trato el 8.3%

Para algunos psicólogos (Fiske) la persona mayor constituye un estereotipo social de “baja competencia y alta afabilidad”. Algo así se desprende de determinados anuncios televisivos (una forma de maltrato institucional nada inocente, muy representativa del sentir social) que periódicamente salpican nuestras pantallas. Recordaremos dos de ellos. En el primero (2017), referido a una determinada marca de embutidos, un niño de 8-10 años amenaza con que si no le dan los maravillosos productos anunciados llevará a sus padres y abuelos a una residencia. Peor fue, por provenir de una instancia oficial, el anuncio de la lotería de Navidad-2016. Aparece una mujer mayor con aire bobalicon, vestida y arreglada de acuerdo con cánones de moda del siglo XIX, marginal y marginada, que no se entera de nada y que depende de los hijos para saber que su billete premiado corresponde a otro año. Eso sí, afable, bondadosa y generosa y a la que es mejor no hacer mucho caso y permitir que viva en su error.

5.- MALOS TRATOS Y ABUSOS FÍSICOS

Los malos tratos físicos en el plano individual engloban muchas modalidades, desde las agresiones directas a las quemaduras con colillas, alimentos u otros objetos a elevadas temperaturas. Incluyen los abandonos y también los asaltos sexuales, aunque, al tratar estos temas en la literatura, no es raro diferenciar un capítulo específico con esta variedad de agresión. También los accidentes provocados, incluyendo en ellos las caídas y las intoxicaciones por alimentos o por fármacos. La denuncia de estos hechos en los medios de comunicación es excepcional y sólo suele producirse en los casos más escandalosos o sensacionalistas con la existencia de muertes de por medio.

Una revisión retrospectiva de 4 años acerca de los abusos detectados en un servicio de urgencia de un hospital terciario encuentra 136 casos de violencia física en mayores de 65 años, de los que 74 eran mujeres. Lo más habitual había sido la agresión directa (63%). Los autores consideran que estas cifras representan una proporción muy baja en relación con la realidad por los recelos del anciano para denunciarlo e incluso para acudir a un hospital en busca de ayuda (33).

Otro trabajo llevado a cabo a partir de la base de datos de la policía francesa comparaba 130 casos de agresión sexual a personas mayores de 65 años con 1699 ocurridos en el mismo periodo de tiempo a sujetos de entre 18 y 45 años. Entre sus conclusiones destaca que las agresiones contra el grupo de más edad son más violentas y tienen lugar con mayor frecuencia en el domicilio de la víctima (34)

La violencia de género también se expresa en este grupo etario. Son especialmente susceptibles a las agresiones sexuales aquellas mujeres con algún grado de deterioro cognitivo. En la mayor parte de los países existe una ausencia de protocolos de actuación. Las residencias de ancianos representan una ubicación especialmente sensible (35). Las mujeres mayores son consideradas con frecuencia por sus agresores como carentes de los derechos mínimos de libertad, respeto y capacidad de decisión.

El catálogo de malos tratos en base a la edad en el mundo de la salud es muy extenso, afecta a todas las especialidades médicas y quirúrgicas y, prácticamente, a cualquier forma de ejercicio médico. Se trata de algo que cabe englobar dentro del maltrato físico pero también como una forma de maltrato institucional. Físico por sus repercusiones sobre la salud individual y colectiva. Institucional por proceder muchas veces de instancias que rebasan el mero marco personal. A veces incluso aparece protocolizado, al menos inicialmente, y viene soportado por la autoridad de sociedades científicas o administraciones públicas. Además de ser una forma inequívoca de maltrato institucional supone una clara expresión de discriminación por edad (36).

Las formas de manifestarse este tipo de malos tratos son múltiples y variadas. Entre ellas una interpretación más laxa por parte de profesionales y administraciones de los programas de prevención en salud, peor aplicación de los protocolos diagnósticos y de los programas consensuados de intervención terapéutica en la práctica totalidad de las especialidades. Como ejemplo de desprecio hacia el colectivo en las medidas generales de prevención cabe recordar la denuncia aparecida hace ya años en una publicación tan relevante como el *British Medical Journal* por la exclusión de la población de más edad en los programas de lucha contra el tabaquismo de su país (37).

Un ejemplo significativo de maltrato médico repetidamente denunciado en la literatura profesional la constituye el manejo del síndrome coronario agudo, una situación con protocolos de actuación bien establecidos y prácticamente comunes en todos los países con un cierto nivel de desarrollo. Existe una evidencia no discutible de que a medida que aumenta la edad del paciente se tarda más en llevarle al hospital, se aplican peor los protocolos diagnósticos, se cuestiona con mayor frecuencia su ingreso en las unidades coronarias, se aplican peor los protocolos terapéuticos (revascularización, fármacos, ...) y se hace un seguimiento menos riguroso. La literatura al respecto es abrumadora. Recogemos aquí tan sólo un editorial reciente de la revista española más prestigiosa en el campo de la cardiología (38).

En 2017 la Consejería de Sanidad de la Junta de Andalucía difundía un "Protocolo de atención y traslado urgente en el ataque cerebral agudo (Ictus agudo)". El documento, bastante razonable, pretendía expresamente mejorar la atención inmediata ante este tipo de problema, muy común entre las personas de edad avanzada. La cuestión se planteaba sobre su aplicación. El texto preguntaba de forma explícita "¿Cuándo activar el código ICTUS?". La respuesta establecía

como indispensables tener menos de 80 años (!!!) y ser independiente para las actividades de la vida diaria.

El tercer y último ejemplo que comentamos viene desde la nefrología. El presidente de la Sociedad Internacional de Nefrología escribía hace unos años que "... resulta una ironía que aquellos pacientes que fueron en un principio específicamente excluidos de la diálisis, los ancianos, sean ahora el grupo de población que más rápidamente ha crecido a la hora de incorporarse a esta técnica" (39). Existen infinitas situaciones equivalentes no sólo en las especialidades mencionadas sino en cualquier otra, tanto se trate de una especialidad médica: oncología, neurología, hematología, etc., como quirúrgica.

6.- PERFILES Y FACTORES DE RIESGO

Algunos indicadores que puedan sugerir la existencia de abusos y malos tratos, así como los factores de riesgo que hacen más probable su aparición han sido apuntados con anterioridad. En gran parte unos y otros -abusos y perfil de riesgo- suelen ser comunes sea cual fuere el tipo de agresión que se analice. Conviene insistir en ellos.

Entre los indicadores de maltrato físico cabe recordar las heridas de difícil explicación, la presencia de contusiones más aún si son reiteradas, las laceraciones en diferentes estadios, las quemaduras, las fracturas o luxaciones poco explicables, los hematomas, las marcas de sujeción, las sobredosis o infradosis farmacológicas (en ocasiones puede ser obligado determinar los niveles séricos de fármacos), las lesiones en el cuero cabelludo, la agudización inexplicable de procesos crónicos, los retrasos entre el momento de producirse la lesión y la demanda de asistencia, las explicaciones extrañas o contradictorias y los síntomas o signos de abuso sexual.

Como indicadores de negligencia física se consideran la observación de signos de malnutrición y/o deshidratación hipernatrémica, la mala higiene corporal o bucal, la ropa inadecuada para el tiempo y el lugar, la historia de caídas repetidas, las gafas o audífonos rotos o ausentes siendo necesarios, la existencia de contracturas articulares o la presencia de úlceras por presión descuidadas.

Se conocen numerosos factores de riesgo que pueden afectar a la víctima de maltrato físico. Además de las situaciones de dependencia y de la presencia de algún grado de deterioro cognitivo, cabe añadir la edad muy avanzada, el hecho de ser mujer, el deterioro funcional, la convivencia en el mismo domicilio que el cuidador, el aislamiento social, un ambiente familiar perturbado, la dificultad de acceso a los recursos médicos o sociales y la renta baja.

Algunos de los rasgos que pueden ayudar a componer el perfil del responsable de la agresión pueden ser: el hecho de ser familiar de la víctima (hijo/a, esposo/a), no aceptar el papel de cuidador, la dependencia económica del anciano, las muestras de pérdida de con-

trol, las situaciones de estrés ambiental o personal, la existencia de una enfermedad psiquiátrica establecida, la reincidencia, la crueldad deliberada, las ideas de represalia o de venganza, y, con mucha frecuencia, el deseo de explotación de los bienes de la víctima, etc.

Se han sugerido algunos perfiles específicos para poder dibujar mejor la figura del responsable del maltrato. Entre ellos a) LOS HOSTILES: aquellos con la sensación de haber recibido maltrato previo por parte del anciano. En muchos casos han asumido por obligación la función de cuidador; b) LOS AUTORITARIOS: personas intransigentes con las incapacidades del anciano, que tienden a adoptar la rigidez que, con frecuencia, éste les mostró desde niños; c) LOS DEPENDIENTES: inmaduros, en general solteros o separados; con una posición social inferior a sus expectativas y una economía dependiente del anciano. Son los que peor asumen la propia responsabilidad en el maltrato.

El perfil o retrato robot de la víctima se desprende de lo que llevamos dicho. Lo más habitual es que se trate de una mujer mayor de 75 años con, importante deterioro funcional y psíquico, dependiente de su cuidador. En general son personas portadoras de problemas y de conductas anómalas, que conviven con un familiar, que es, además, su principal cuidador y suelen presentar antecedentes previos de lesiones recurrentes.

7.- ¿CÓMO ACTUAR?

Lo primero que hay que reiterar en este apartado es que los profesionales sanitarios desarrollamos en este campo con mayor frecuencia de la deseada una especie de ignorancia culposa, cuando no miramos directamente hacia otro lado. Una encuesta llevada a cabo en dos hospitales universitarios italianos con profesionales de medicina interna y geriatría ahonda en esta cuestión. Entre las respuestas destaca que un 40% de los médicos y 37% de enfermeras estiman que la negligencia no constituye una forma de abuso. Además, el 47% de los encuestados consideran que no saben como denunciarlo o tratarlo. Las enfermeras consideran en mayor medida que los médicos haber sospechado o haber presenciado un abuso, pero, peor aún, en ningún caso ni unos ni otras lo denunciaron (40).

A partir de ahí los marcos de actuación pueden y deben ser múltiples. Uno de ellos sería el que tiene que ver con los medios de comunicación, tanto con los dirigidos a los profesionales como los de carácter general. También mejorar la formación de los profesionales. El boletín de la Sociedad Británica de Geriatría insistía recientemente en este punto (41) y promocionaba el movimiento AEA (*"Action on elder abuse"*). Los dos objetivos preferentes de AEA son la formación profesional a través de la elaboración y distribución de material educativo y la llamada a los médicos para investigar en la clínica del día a día en campos clínicos especialmente sensibles y que les resultan próximos, como pueden ser las úlceras de presión, las heridas, la malnutrición, las finanzas o la detección de los abusos sexuales.

En la misma línea, al igual que la británica, deben insistir otras muchas sociedades científicas involucradas en el tema, bien lo sean desde la geriatría y gerontología, desde el mundo residencial, las urgencias hospitalarias, la atención primaria, los grupos de bioética o desde las administraciones relacionadas con las personas mayores. La SEGG hace ya tiempo que estableció unas guías de actuación a este respecto (12). También el IMSERSO (14) se ha ocupado y se ocupa del tema de forma recurrente con simposios y publicaciones y son habituales las comunicaciones en congresos y simposios de la propia SEGG (42-44). Realizar estudios como los que pide la AEA que contribuyan a conocer la magnitud del problema o que recojan experiencias en la lucha contra el mismo es otra obligación de las sociedades científicas y de los profesionales.

La adopción de teléfonos u otros sistemas automáticos de ayuda, procedente del sector público o del privado, similares a los que existen en los casos de violencia de género, puede ser otra buena iniciativa ya en marcha en algunos ámbitos. La iniciativa privada, de forma aislada o en conexión con instituciones públicas, también funciona en este terreno a través de la denuncia de los casos sospechosos y de la elaboración de guías de actuación dirigidas al propio ámbito que contribuyan a paliar el problema (45). Los servicios sociales institucionales, a cualquier nivel, son otra fuente de información, detección, consejo y denuncia. Algunos de sus protocolos de actuación quedan recogidos en la tesis doctoral de la Dra. Sánchez Castellanos ya mencionada (25).

Los hospitales, sobre todo sus servicios de urgencia, son lugares especialmente adecuados para detectar este tipo de problemas. En el Hospital Clínico San Carlos se creó en el año 2006 una Comisión Contra la Violencia. Fruto de ello fue la elaboración y aprobación de un reglamento para sistematizar los trabajos de esta comisión, uno de cuyos apartados específicos estaba centrado en la población de más edad. Son trabajos que se enmarcan en el ya mencionado "Plan integral de Detección y seguimiento del maltrato en el anciano aplicable a las instituciones sanitarias" (45). Los objetivos específicos hablan de hacer protocolos, definir indicadores, diseñar un registro y de establecer un plan formativo.

Como norma y desde el punto de vista más inmediato, ante la más mínima sospecha los profesionales sanitarios debemos estar atentos para identificar los casos, efectuar una valoración geriátrica integral, aplicar alguno de los índices de valoración validados en la literatura, practicar un tratamiento adecuado a las consecuencias directas de la agresión, referir el problema a los servicios sociales y, si procede, denunciar la situación ante las autoridades judiciales.

Entre los puntos de consideración obligada se encuentra averiguar si la víctima niega o reconoce que se está produciendo el abuso, si presenta deterioro cognitivo, calibrar la severidad de los daños producidos y si estos pueden ser eventualmente letales, si se dispone de los recursos socio-comunitarios precisos y si se ha realizado ya alguna forma de intervención. La AMA (*American Medical Association*) sugiere cinco preguntas de cribado, a las que la *Canadian Task Force* añade otras cuatro más (Tabla 1) (46).

Tabla 1.- Cribado de malos tratos
PREGUNTAS PARA CRIBADO DE MALOS TRATOS
LA AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA) SUGIERE 5 PREGUNTAS
¿Alguien le ha hecho daño en casa?
¿Tiene miedo de alguna de las personas que viven con usted?
¿Le han amenazado?
¿Le han obligado a firmar documentos que no entiende?
¿Alguien les ha puesto dificultades para que se pueda valer por usted mismo?
LA CANADIAN TASK FORCE SUGIERE AÑADIR OTRAS 4 PREGUNTAS
¿Alguien le ha tocado sin su consentimiento?
¿Alguien le ha obligado a hacer cosas en contra de su voluntad?
¿Alguien le coge cosas que le pertenecen sin su permiso?
¿Está solo a menudo?

En definitiva cabe señalar que solo a partir de un compromiso personal de todos y cada uno de los implicados y de la sociedad en general podremos contribuir a liberarnos de la enorme carga que representa para todos ese triste capítulo que conocemos bajo el epígrafe de abusos y malos tratos a las personas de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Lachs MS, Pillemer KA.- Elder abuse. Lancet 2004; 364:1263-1272.
- Lachs MS, Pillemer KA.- Elder abuse. N Engl J Med 2015; 373:1947-1956.
- Marín N, Delgado M, Aguilar JL et al. Síndrome de maltrato y abuso en el anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol 1991; 26: 40-46
- Lázaro del Nogal M.- Abuso y malos tratos en el anciano. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P (eds). Problemas éticos en relación con el paciente anciano. Clínicas Geriátricas XI. Madrid. Edimsa. 1995: 155-173.
- Lázaro del Nogal M.- Abusos y agresiones sexuales en los ancianos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 1995, 30 (Supl 2): 43-47.
- Kessel H, Marín N, Maturana N, Castañeda L, Págeo MM, Larrión JL.- Primera Conferencia Nacional de Consenso sobre el anciano Maltratado. Rev Esp Geriatr Gerontol 1996; 31:367-372.
- Lázaro del Nogal M.- El maltrato como urgencia geriátrica. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P. Urgencias en Geriátrica. Clínicas geriátricas XIII. Madrid: Editores Médicos, 1997.
- Bazo MT.- Negligencia y malos tratos a las personas mayores en España. Rev Esp Geriatr Gerontol 2001; 36: 8-14.
- Ruiz Sanmartín A, Altet Torner J, Porta Martí N, Duaso Izquierdo P, Coma Solé M, Requesens Torrellas N.- Violencia doméstica: prevalencia de sospecha de maltrato a ancianos. Atención Primaria 2001; 27: 331-334.
- Martínez Maroto A.- Malos tratos y personas mayores. Un enfoque jurídico. Rev Esp Geriatr Gerontol 2003; 38:129-131.
- Castellano Arroyo M.- Violencia en el medio familiar. En: Gisbert Calabuig JA. Medicina Legal y Toxicología. 6ª edición. Masson SA. Barcelona, 2004. ISBN: 84-458-1415-X
- Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología.- Vejez, Negligencia, Abuso y Maltrato. Ed. IMSER-SO. Madrid. 2004
- Actas de los III y IV seminarios sobre "Malos tratos y abusos a personas mayores". Ed Unión Democrática de Pensionistas (UDP). Madrid. 2004.
- Moya A, Barbero J.- Malos tratos a personas mayores. Guía de actuación. Ed. Ministerio de trabajo y asuntos sociales (IMSER-SO). Madrid. 2005
- Pérez-Cárceles MD, Rubio L, Peremínguez JE, Pérez-Flores D, Osuna E, Luna A.- Suspicion of elder abuse in South Eastern Spain: the extent and risk factors. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49:132-137.
- Jürschik P, Viladrosa M, Botigué T, Lavedán A, Vena AB, Noguera T.- Prevalencia y factores asociados a sospecha de malos tratos en la unidad geriátrica del área de urgencias del hospital. Rev Esp Geriatr Gerontol 2013; 48:55-58.
- OMS, Universidades de Toronto y de Ryerson (Canadá), INPEA.- Declaración de Toronto para la prevención global del maltrato a las personas mayores.- Rev Esp Geriatr Gerontol 2002; 37:332-333
- Santiago Sanz A. En nombre de la Comisión contra la violencia del HCSC.- Guía de detección clínica de la sumisión química. Madrid 2016 (ISBN: 978-84-608-7503-1). Pags:52.
- Pillemer K, Burnes D, Riffin C. et al.- Elder abuse: global situation. Gerontologist 2016; 56(S2):194-205.
- Van der Bréele AB, Dimachk M, Crandall M.- Elder abuse. Clin Geriatr Med 2019; 35:103-113.
- Yon Y, Michton Ch, Gassoumis ZD, Wilper KH.- The prevalence of self-reported elder abuse among older women in community settings: a systematic review and meta-analysis. Trauma, Violence, Abuse 2019; 20:245-259.
- CEOMA. Datos sobre maltrato a mayores. Entremayores. (Publicado el 10-10-2017).
- SEMERGEN.- Malos tratos a pacientes mayores. Médicos y Pacientes (22.octubre.2019).
- Colomé Pueyo G.- Malos tratos a las personas mayores. Sentencias judiciales en España Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Diciembre. 2018.
- Sánchez Castellano C.- Detección y clasificación

- del maltrato, la negligencia y el abuso en pacientes mayores. Propuesta de actuación preventiva. Tesis doctoral. UCM Madrid. 2014
26. Lázaro del Nogal M, Fernández C, Serrano P, Santiago A, Villavicencio P, Martín T.- Detección y seguimiento de malos tratos en personas mayores en un hospital terciario: experiencia de 3 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018; 53:15-18.
27. Zunzunegui MV, Belanger E, Benmarhnia T, et al. Financial fraud and health: the case of Spain. *Gac Sanit* 2017; 31:313-319
28. Sarriá E, Recio P, Rico A, et al.- Financial fraud, mental health, and quality of life. A study on the population of the city of Madrid (Spain). *Int J Environ Res Public Health* 2019. doi:org 103390/ijerph 16183276.
29. Shao J, Zhang Q, Ren Y, Li X, Lin T.- Why are older adults victims of fraud? Current knowledge and prospects regarding older adults' vulnerability to fraud. *Elder Abuse Negl*. 2019; 31:225-243
30. Ribera Casado JM, Bustillos A, Guerra Vaquero AI, Huici Casar C, Fernández Ballesteros R.- ¿Se discrimina a los mayores en función de su edad?. Visión del profesional. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51:270-275
31. Fernández Ballesteros R, Bustillos A, Huici Casal C, Ribera Casado JM.- Age Discrimination. *Eppur si muove* (Yet it moves). *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:453-455.
32. Unión Democrática de Pensionistas (UDP).- Encuesta publicada en la revista "Entremayores". Enero 2016.
33. Altintop I, Tatli M.- Physical abuse of the elderly: a 4-year retrospective evaluation in the emergency department. *Psychogeriatr* 2019; 19:10-15.
34. Chopin J, Beauregard E.- Elderly sexual abuse: an examination of the criminal event. *Sex Abuse* 2019 (23 abril); doi: 101177/1079063219843899.
35. Smith D, Cunningham M, Willoughby, et al.- The epidemiology of sexual assault of older female nursing home residents, in Victoria Australia, between 2000 and 2015. *Leg Med (Tokio)* 2019; 36:89-95
36. Ribera Casado JM.- La discriminación por edad: una lacra muy oculta. *An Real Acad Nal Med* 2016; CXXXIII:747-775.
37. White C.- Older smokers are left out of antismoking policies. *Br. Med J* 1997; 315:1035.
38. Sabaté M.- "No es país para viejos" con infarto agudo de miocardio y elevación del espacio ST. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70:70-71.
39. Moss AH.- Dialysis decisions and the elderly. *Clin Geriatr Med* 1994; 10:463-473
40. Corbi G, Grattagliano I, Sabbà C, et al.- Elder abuse: perception and knowledge of the phenomenon by healthcare workers from two Italian hospitals. *Intern Emerg Med* 2019; 14:549-555
41. Harrington M.- Elder abuse: a call to action. *BGS Newsletter* 2019; 71:14.
42. Serrano Cuesta P, Lázaro del Nogal M, Fernández Alonso C, Benito García MA, Santiago Saez A, Martín Acero MT.- Sospecha de malos tratos en el anciano. Registro Hospitalario. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2014; 49 (supl congreso):140.
43. Lázaro del Nogal M, Serrano Cuesta P, Fernández Alonso C, et al.- Plan integral de detección de malos tratos en el anciano en instituciones sanitarias: Experiencia de 3 años(2012-2014). *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015; 50(supl congreso):130.
44. Fernández C, Lázaro M, Serrano P, et al.- Registro de casos de sospecha de malos tratos en el anciano detectados en la urgencia hospitalaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51(supl congreso):169
45. Fundación MAPFRE (dirección y coordinación Lázaro del Nogal M).- Manual de Detección y Seguimiento del Maltrato en instituciones Sanitarias. Editorial Diaz Santos. 2012. (ISBN: 978-84-9969-070-4) Pgs: 62
46. Fernández Alonso C, Lázaro del Nogal M.- Cómo detectar malos tratos en ancianos. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 2016; 23:459-462

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Ribera-Casado J. M.

Abusos y malos tratos a las personas mayores

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 275-282

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev07

REVISIÓN

LA EVIDENCIA EN HUMANOS DE LA TRANSFERENCIA ONTOGÉNICA DEL YUNQUE AL OÍDO MEDIO

THE EVIDENCE IN HUMANS OF ONTOGENIC TRANSFER OF THE INCUS TO THE MIDDLE EAR

José Francisco Rodríguez Vázquez

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Yunque;
Huesecillos del oído;
Cuadrado;
Homología;
Oído Medio.

Keywords:

Incus;
Auditory Ossicles;
Quadrate;
Homology;
Middle ear.

Resumen

El martillo y el incus del oído medio de los mamíferos son homólogos al cuadrado y articular. Sin embargo, no hay evidencia de homología entre el incus en humanos y el cuadrado de los no mamíferos, y de la transferencia crítica para convertirse en parte del oído medio humano definitivo. Nuestras investigaciones recientes han demostrado que en embriones humanos a las seis u ocho semanas de desarrollo, el anlage inicial del incus se unió a la cápsula ótica y una interzona articular delimitó el incus del malleus. El proceso de desconexión ocurrió entre el incus y la cápsula ótica con la formación de una interzona a las nueve semanas de desarrollo y una pequeña cavidad articular a las trece semanas. Estos resultados proporcionan evidencia suficiente de que el desarrollo del incus humano no deriva del cartilago de Meckel y de que el incus es homólogo al cuadrado según la teoría de Reichert-Gaupp.

Abstract

The malleus and incus in the mammalian middle ear are homologous to the quadrate and articular. However, there is no evidence of homology between the incus in humans and the non-mammalian quadrate, and the critical transference to become part of definitive human middle ear. Our recently researchs have demonstrated that in human embryos at six to eight weeks of development, the initial anlage of the incus joined to the otic capsule and an articular interzone delimited the incus and malleus. The disconnection process occurred between the incus and otic capsule with the formation of an interzone at nine weeks of development and a small joint cavity at thirteen weeks. These results provide sufficient evidence that the development of the human incus is not derived from Meckel's cartilage and that the incus is homologue to the quadrate according to the Reichert-Gaupp theory.

INTRODUCCIÓN

El oído medio de los mamíferos constituye una de las características fundamentales que definen esta clase de vertebrados. El origen de los huesecillos del oído de los mamíferos es además un ejemplo clásico de cambio evolutivo gradual y que ha recibido considerable atención, siendo uno de los temas centrales de la investigación morfológica de los vertebrados de los últimos dos siglos (1,2,3,4,5).

Dos aspectos han centrado el foco de interés de los mismos, uno los orígenes evolutivos y homologías, siendo este considerado como uno de los enigmas más formidables de la anatomía comparada de los vertebrados, y otro el desarrollo humano

Sobre la anatomía comparada y homologías de los huesos del oído medio

A diferencia de los amniotas no mamíferos, que tienen un solo huesecillo u osículo, la columella auris, el

oído medio de los mamíferos presenta tres, el martillo (malleus), el yunque (incus) y el estribo (stapes) .

La diferencia en el número de huesecillos es un aspecto importante ya que durante la evolución los animales no pueden generar elementos anatómicos “de novo” es decir que no se hayan presentado con anterioridad.

Geoffroy Saint-Hilaire (6) , señaló en 1818, que cada tipo esquelético animal derivaba de los cambios de un patrón esquelético común, siendo esta una de las definiciones más simples de la homología morfológica. De acuerdo con esta ley, dos de los tres osículos en el oído medio de los mamíferos (malleus e incus) deben tener sus homólogos en el cráneo de un no mamífero, fenómeno que ha intrigado a los morfólogos durante muchos años.

Desde la visión de la morfología comparada, la cabeza de un vertebrado presenta una serie de formaciones llamadas arcos faríngeos, numeradas en secuencia

Autor para la correspondencia

José Francisco Rodríguez Vázquez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jfrodvaz@ucm.es

cráneo-caudal y antero-posterior. El primero o arco mandibular, comprende el palatoc cuadrado y el cartílago de Meckel, respectivamente. El segundo, arco hioideo, se subdivide dorso-ventralmente. El extremo dorsal se denomina hiomandibular, y el ventral ceratohyal, aunque también puede observarse en muchos vertebrados el stylohyal (7).

La configuración más simple de los arcos es evidente en los elasmobranchios, como señala Takechi y Kuratani, 2010 (8). En anatomía comparada, todos los arcos viscerales son considerados como series homólogas, y del primero Geoffroy Saint-Hilaire, 1818 (6), llegó a la conclusión que los osículos del oído medio de los mamíferos eran homólogos de los huesos operculares de los teleosteos (9).

Durante el siglo XIX y principios del siglo XX, los orígenes del desarrollo y las homologías de los huesecillos auditivos fueron muy debatidos (10,11), aunque solo Reichert, 1837 (12) sugirió que el estribo era homólogo de la columella auris de los no mamíferos, llegando a formular una hipótesis que perdura hoy, propuso que los huesecillos de los mamíferos, el malleus y el incus, eran homólogos al articular y al cuadrado de la articulación de la mandíbula de los no mamíferos.

Gaupp (13,14,15), difundió la teoría de Reichert, publicando varios trabajos esenciales, aunque es en su monografía titulada "Die Reichertche Theorie" (15) en la que describió que a diferencia de la mandíbula de los no mamíferos donde la "articulación primaria" de la mandíbula correspondía a la articulación entre el cuadrado y el articular, los mamíferos presentaban una "articulación secundaria" única entre dos elementos dérmicos, el escamoso y el dentario, articulación temporomandibular en el hombre, naciendo la teoría denominada de Reichert- Gaupp.

La percepción morfológica de Gaupp influyó en los estudios evolutivos posteriores en el oído medio, siendo la transferencia de los elementos de la mandíbula postdentaria al cráneo de los mamíferos como huesecillos del oído medio uno de los temas centrales actuales de la biología evolutiva de los vertebrados (8). Los estudios de los reptiles similares a mamíferos han mostrado que se han transformado gradualmente elementos de la articulación de la mandíbula primaria en componentes del oído medio de mamíferos. De tal manera que los registros fósiles y el desarrollo en los marsupiales han proporcionado una evidencia más sólida para apoyar el origen primario de la articulación de la mandíbula, a partir del oído medio de los mamíferos descrito en la teoría de Reichert-Gaupp (8).

Sobre el origen y desarrollo del yunque

En relación al desarrollo, recientes contribuciones de nuestro grupo han permitido clarificar la comprensión del desarrollo del oído medio y sus huesecillos en el hombre (16,17,18,19,20,21). Si bien, especialmente el origen del yunque en humanos seguía siendo controvertido, ya que existían diferentes teorías en relación con los dos primeros arcos faríngeos. Estos se forman sobre la cabeza y cuello del embrión en estadios muy precoces, a las cuatro semanas de desarrollo. El primer arco recibe el nombre de arco mandibular, y el

segundo arco hioideo. Cada uno de ellos posee una estructura cartilaginosa denominada cartílagos de Meckel y Reichert, en honor a sus descubridores.

Los estudios en el hombre han señalado que el yunque se origina en el cartílago de Meckel, ya sea totalmente (22,23,24,25,26,27) o parcialmente, interpretación del doble arco (28,29,30,31) según la cual, la cabeza y cuello del martillo y el cuerpo del incus surgen del primer arco faríngeo, mientras que el segundo arco daría lugar al mango del martillo y la extremidad larga del incus. En consecuencia, la pregunta sobre el origen del incus permanecía sin respuesta. Rodríguez Vázquez y cols. 2018 (21), relacionaron el desarrollo inicial del incus en humanos con los procesos de la biología evolutiva de los vertebrados, ya que todavía no se habían proporcionado evidencias en humanos, de que el yunque sea homólogo al cuadrado.

Si el yunque y el martillo derivan del cartílago de Meckel y el articular es homólogo al martillo (Crompton y Parker 1978), ¿cómo se puede explicar que el yunque sea el homólogo al cuadrado según la teoría de Reichert-Gaupp?

DELIMITACIÓN TOPOGRÁFICA DEL ESBOZO DEL INCUS

A las seis semanas de desarrollo, el primer y segundo arcos faríngeos estaban delimitados cranealmente por la vena anterior cardinal (seno primario de la cabeza). El esbozo del incus fue observado como una leve condensación de mesénquima, localizado en el extremo craneal del primer arco faríngeo. El seno primario de la cabeza, nervio facial y el anlage del estribo estaban ubicados medialmente al del incus. La arteria estapedial cruzó el esbozo del estribo y pasó caudalmente al nervio facial y seno primario de la cabeza o vena capitis. Caudalmente, el esbozo del incus estaba situado a nivel de la bifurcación de las arterias supraorbitaria y mandibular, surgidas de la arteria estapedial.

El extremo craneal de la condensación de mesénquima, que continuaba con el cartílago de Meckel (esbozo del malleus), se disponía caudal al esbozo del incus, a nivel del futuro meato acústico externo. Un mesénquima indiferenciado se disponía entre el incus y el esbozo del malleus, y la rama mandibular de la arteria estapedial pasaba a través de este mesénquima. En este estadio, los tres esbozos de los huesecillos del oído medio eran independientes y localizados en diferentes áreas (17,21).

CONEXIÓN ENTRE EL INCUS Y LA CÁPSULA ÓTICA

A las seis semanas de desarrollo, pero en un estadio más avanzado, la rama corta del incus, se unió a la cápsula ótica (Fig.1). La rama larga del incus se disponía caudalmente a lo largo del nervio facial y la arteria hioidea, de la que emergía la arteria estapedial. El extremo caudal engrosado de la rama larga correspondía al proceso o apófisis lenticular. Una interzona homogénea fue

observada entre los esbozos del incus y malleus que correspondía al extremo craneal del cartílago de Meckel (21). Observaciones histológicas también han referido que el yunque derivaba de la parte posterior del palato-cuadrato como un primordio conectado a la parte basal del ala temporal (33) lo que confirmaba la interpretación de Reichert (12). De acuerdo con Huxley, 1876 (34) en la mayoría de los tetrápodos existentes, el cuadrado se une firmemente al cráneo.

A las siete semanas de desarrollo, apareció la crista parótica, una protuberancia lateral en la cápsula ótica. La crista parótica era continua con la rama corta del incus. Se observó la conexión cartilaginosa entre el incus y la cápsula ótica. Esta conexión era constante y estaba localizada lateralmente al curso horizontal del nervio facial y de la arteria estapedia.

En la etapa inicial de ocho semanas de desarrollo, los esbozos osculares estaban claramente formados y la continuidad cartilaginosa entre el incus y la cápsula ótica se mantenía. En la interzona articular entre el cuerpo del incus y la cabeza del martillo, fue observada claramente una pequeña cavidad que se hizo más evidente al final del periodo embrionario. La continuidad entre el martillo y el cartílago de Meckel era clara y el os goniale, que formará la apófisis anterior del martillo, estaba localizada caudalmente al cartílago de Meckel (16).

DESCONEXIÓN ENTRE EL INCUS Y LA CÁPSULA ÓTICA

A las nueve semanas de desarrollo, fue observada la desconexión inicial del incus al aparecer una interzona homogénea que se localizó entre el extremo dorsal de la rama corta del incus y la cápsula ótica (Fig.1), lateralmente al curso del nervio facial y próxima al conducto semicircular lateral del laberinto. A las doce semanas, se detectó la interzona trilaminar entre el incus y la cápsula ótica, por lo que la capa media parecía más laxa que las capas excéntricas y a las décimo tercera semana, la desconexión entre el incus y la cápsula ótica se hizo más grande ya que se observó una pequeña cavidad articular entre la cápsula ótica y la rama corta del incus (Fig.1). Este área estaba ubicada cerca del nervio facial en el oído medio. Por tanto, se estaba produciendo la transferencia del yunque como hueso del oído medio.

Estos hallazgos (21) han proporcionado evidencias suficientes para decir que el yunque o incus humano es homólogo al cuadrado de la mandíbula de los no mamíferos. Además también se ha demostrado que el martillo se origina en el extremo craneal del cartílago de Meckel, excepto por su proceso anterior, que está formado por el os goniale (16). Esto sería consistente con las respectivas homólogías: articular (malleus), cuadrado (incus) y prearticular (goniale). Los resultados de estos trabajos (16, 21) además añaden la conclusión de que aunque el incus humano es probable que se origine en el primer arco faríngeo, no se formaba del cartílago de Meckel, como si lo hacía el martillo. Este hecho fue similar al del estribo, que no deriva del cartílago de Reichert, sino del segundo arco faríngeo (17,18).

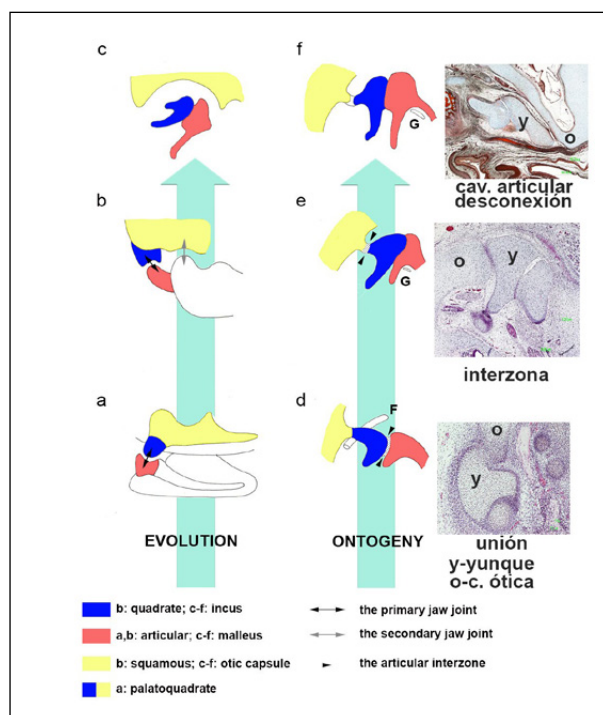


Figura 1. Fases de la transferencia ontogénica del yunque al oído medio, con las secciones histológicas que corresponden a las fases de unión, interzona y desconexión o separación entre el yunque y cápsula ótica (cavidad articular), y los esquemas explicativos de la correspondencia entre la ontogenia y evolución. La homología del cuadrado y yunque (en azul), articular y martillo (en rojo) y prearticular (G -goniale). F, nervio facial.

La presencia de una articulación entre el incus y la crista parótica en los marsupiales en desarrollo es un reflejo de la condición encontrada en los estudios de los primeros mamíferos (35). Sánchez-Villagra y cols. 2002 (36), mostraron claramente el proceso de desconexión del incus en los marsupiales para convertirse en un hueso independiente en el oído medio.

Los procesos de desconexión que acontecen entre el incus y la cápsula ótica (neurocráneo) con la formación de una interzona homogénea y la aparición posterior de una cavidad articular, soportan la evidencia de que el desarrollo del incus en humanos reproduce etapas de la evolución del oído medio (Fig.1).

En términos de evolución, el desarrollo del incus en humanos (21), puede citarse como un ejemplo de recapitulación "haeckeliana" (37) y es determinante para corroborar desde la ontogenia la teoría de Reichert-Gaupp sobre la homología del incus. Estos resultados actuales podrían contribuir a la reconsideración evolutiva del oído medio.

CONCLUSIONES

Los recientes estudios sobre el desarrollo de los huesos del oído medio y en particular sobre el yunque (incus) han proporcionado una base sólida para concluir que el incus se desarrolla del primer arco faríngeo pero no

del cartílago de Meckel. Durante el desarrollo el yunque está unido a la capsula ótica (neurocráneo) y posteriormente se separa de la misma para de esta manera realizarse la transferencia del yunque e integrarse como hueso del oído medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broman I. Die Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen beim Menschen. *Anat Hefte* 1899; I. Abt 37, 11:507-670.
2. Van der Klaauw CJ. Bau und Entwicklung der Gehörknöchelchen. *Erg Anat Entwicklungsgesch* 1924; 25:565-622.
3. Hopson JA. The origin of the mammalian middle ear. *Am Zool* 1966; 6:437-450.
4. Allin EF. Evolution of the mammalian middle ear. *J Morphol* 1975; 147:403-437.
5. Maier W, Ruf I. Evolution of the mammalian middle ear: a historical review. *J Anat* 2016; 228:270-283.
6. Geoffroy Saint-Hilaire E. *Philosophie anatomique* (tome premiere). Paris: J.B. Baillière; 1818.
7. Goodrich ES. *Studies on the structure and development of vertebrates*. London: Macmillan; 1930.
8. Takechi M, Kuratami S. History of studies on mammalian middle ear evolution: a comparative morphological and development biology perspective. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2010; 314:417-433.
9. Appel TA. *The Cuvier-Geoffroy debate: French biology in the decades before Darwin*. New York: Oxford University Press; 1987.
10. Meckel JF. *Handbuch der menschlichen Anatomie*, vol. 4. Halle und Berlin: In den Buchhandlungen des Hallischen Waisenhauses; 1820.
11. Huschke EH. *Beiträge zur Physiologie und Naturgeschichte*. Bd. 1: Über die Sinne. Weimar; 1824.
12. Reichert C. Ueber die Visceralbogen der Wirbelthiere im Allgemeinen und deren Metamorphosen bei den Vögeln und Säugethieren. *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin* 1837; 1837:120-222.
13. Gaupp E. Ontogenese und Phylogenese des schallleitenden Apparates bei den Wirbeltieren. *Erg Anat Entwicklungsgesch* 1899; 8:990-1149.
14. Gaupp E. Beiträge zur Kenntnis des Unterkiefers der Wirbeltiere. III. Das Problem der Entstehung eines 'sekundären' Kiefergelenks bei den Säugern. *Anat Anz* 1911; 39:609-666.
15. Gaupp E. Die Reichertsche Theorie (Hammer-, Ambosund- und Kieferfrage). *Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 1913; 1912 (Suppl.):1-416.
16. Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JR, Jiménez-Collado J. A study of the os goniale in man. *Acta Anat* 1991; 142:188-192.
17. Rodríguez-Vázquez JF. Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J Anat* 2005; 207, 165-173.
18. Rodríguez-Vázquez JF. Development of the stapedius muscle and pyramidal eminence in humans. *J Anat* 2009; 215, 292-299.
19. Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Verdugo-López S, Abe S, Fujimiya M. Closure of the middle ear with special reference to the development of the tegmen tympani of the temporal bone *J Anat*. 2011; 218, 690-698
20. Rodríguez-Vázquez JF, Honkura Y, Katori Y, Murakami G, Abe H. Fetal development of the pulley for muscle insertion tendons: a review and new findings related to the tensor tympani tendon. *Ann Anat* 2017; 209, 1-10.
21. Rodríguez-Vázquez JF, Yamamoto M, Abe S, Katori Y, Murakami G. Development of the human incus with special reference to the detachment from the chondrocranium to be transferred into the middle ear. *Anat Rec* 2018; 301,1405-1415.
22. Hamilton WI, Mossman HW. *Embriología Humana*, 4th edn. Buenos Aires: Intermédica; 1975.
23. Corliss CE. *Embriología humana de Patten*. Fundamentos del desarrollo clínico. Buenos Aires: El Ateneo; 1979.
24. Sadler TW. *Langman Embriología Médica*. Con Orientación Clínica, 9th edn. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.
25. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología Clínica* 6th edn. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
26. Larsen JW. *Embriología Humana*. Madrid: Elsevier España S.A; 2003.
27. Burford CM, Mason MJ. Early development of the malleus and incus in humans. *J Anat* 2016; 229:857-870.
28. Nomura Y, Nagao Y, Fukaya T. Anomalies of the middle ear. *Laryngoscope* 1988; 98:390-393.
29. Ars B. Organogenesis of the middle ear structures. *J Laryngol Otol* 1989;103:16-21.
30. Takeda Y, Nizhizaki K, Masuda Y. Middle ear anomalies induced by hypertriase administration in the mouse. *Auris Nasus Larynx* 1996; 23:1-12.
31. Whyte J, Cisneros A, Yus C, Fraile J, Obón J, Vera A. Tympanic ossicles and pharyngeal arches. *Anat Histol Embryol* 2009;38:31-33.
32. Crompton AW, Parker P. Evolution of the mammalian masticatory apparatus. *Am Sci* 1978; 66:192-201.
33. Presley R, Steel FLD. On the homology of the alisphenoid. *J Anat* 1976; 123:441-459.
34. Huxley TH. Contributions to morphology. Ichthyopsida. No. 1. On *Ceratodus forsteri*, with observation on the classification of fishes. *Proc Zool Soc Lond* 1876; 1876:24-59.
35. Luo ZX, Crompton AW. Transformation of the quadrate (incus) through the transition from non-mammalian cynodonts to mammals. *J Vert Paleol* 1994;14:341-374.
36. Sánchez-Villagra MR, Gemballa S, Nummela S, Smith KK, Maier W. Ontogenetic and phylogenetic transformations of the ear ossicles in marsupial mammals. *J Morphol* 2002; 251:219-238.
37. Haeckel E. *Generelle Morphologie der Organismen*. Berlin: Georg Reimer Verlag; 1866.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Vázquez J. F.

La transferencia del yunque al oído medio

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 283-286

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev08

REVISIÓN

PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INTEGRAL PREVENTION OF CERVICAL CANCER

Vidart JA.¹; Cortés J².¹ Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Catedrático emérito de la UCM² Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de las Islas Baleares**Palabras clave:**Cáncer;
Cérvix;
Prevención.**Keywords:**Cancer;
Cervix;
Prevention.**Resumen**

Se revisa la evidencia que sustenta la recomendación formulada por la Organización Mundial de la Salud orientada a la erradicación en el medio plazo del cáncer de cérvix a través de la aplicación sinérgica con altas coberturas de la vacunación frente al virus papiloma humano y del cribado rediseñado.

Abstract

We review the evidence supporting the recommendation made by the World Health Organization aimed at the eradication of cervical cancer in the medium term through synergistic application with high coverage of vaccination against human papillomavirus and redesigned screening.

INTRODUCCIÓN

El año 1974 el grupo de Friburgo liderado por Harald zur Hausen describió el virus papiloma humano (VPH) aislándolo de verrugas cutáneas (1) y posteriormente lo relacionó con el cáncer de cuello uterino (2): “La infección del virus y la expresión génica viral emergen como necesarios pero obviamente no suficientes factores para la inducción de cáncer”. Por estas novedosas e importantes contribuciones sobre la etiología del cáncer ano-genital, recibió el Premio Nobel de Medicina el año 2008. Un grupo multidisciplinar y multinacional publicó un trabajo (3) en el que concluía que el VPH era causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix (CC) en cualquier lugar del mundo: por ello, no debe esperarse, se decía en el texto, que una mujer VPH negativa desarrolle CC.

Si el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del CC, evitar su presencia primero y, si no ha sido posible hacerlo, determinar la misma en el tracto genital femenino inferior será en consecuencia la mejor manera de evitar el desarrollo del CC. Prevención primaria y prevención secundaria están basadas en evitar la infección por VPH o en detectar su presencia en el tracto genital inferior de la mujer. La vacunación frente al VPH y el cribado rediseñado. La suma sinérgica de ambas estrategias preventivas, bien diseñada y ejecutada con altas coberturas del conjunto de la población, constituye la que hemos llamado “Prevención Integral del Cáncer de Cérvix”, posible y factible, hasta el punto de que en su reunión de Mayo 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al cáncer de cérvix un tumor maligno erradicable, primera vez que en relación a cualquier tipo de cáncer se producía semejante declaración, se planificaba semejante objetivo (4).

PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

La primera estrategia para luchar contra una infección es la vacunación. Es notoria la gran efectividad poblacional que ha tenido la vacunación frente a enfermedades infecciosas muy lesivas e incidentes (poliomielitis, viruela, varicela, rubeola, sarampión, difteria...), hasta el punto de que se ha conseguido su erradicación. Por esta razón, ya a partir de los primeros años ochenta del siglo pasado, establecida la causa infecciosa por VPH del CC, grupos de trabajo iniciaron esfuerzos investigadores para ensayar y desarrollar vacunas frente al VPH. Fue el grupo de la Universidad de Queensland, Australia liderado por Ian Frazer y Jian Zhou, el que publicó en 1988 un trabajo en el que comunicaba que en su laboratorio se habían “fabricado” algo que ellos llamaron “viral-like particles”, partículas semi virales, de VPH: habían eliminado la capacidad oncogénica del VPH pero habían mantenido su capacidad inmunógena (5). Dos compañías farmacéuticas de primer nivel se lanzaron a un procedimiento investigador, controlado rigurosamente por las principales Agencias Reguladoras Nacionales e Internacionales, que culminó con la puesta a disposición de la comunidad médica de dos vacunas: Cervarix® y Gardasil®, bivalente frente a los tipos de VPH 16 y 18 y tetravalente frente a tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente. La introducción de la vacunación frente al VPH en los calendarios de vacunación recomendados y aplicados por el sistema Nacional de Salud en España se inició en 2008, aplicada a chicas entre 12 y 14 años. El procedimiento contó con el apoyo indubitativo de todas las Sociedades Españolas concernidas por el nuevo procedimiento preventivo, expresado en el primer Documento de Consenso al respecto, publicado el año 2007 (6). Las tasas de cobertura fueron in-

Autor para la correspondencia

José Antonio Vidart Aragón

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jvidarta@sego.es

crementándose hasta alcanzar en 2017 un muy satisfactorio 81.8 de media, con una horquilla que abarca desde el 62.4 en Andalucía al 93.3 en el País Vasco (7). En la práctica asistencial, las coberturas en España son casi anecdóticas, difícilmente se alcanza el 6% de mujeres fuera de las cohortes de Salud Pública (8). Las casusas de este déficit de prescripción han sido exploradas en una encuesta entre ginecólogos de Mallorca, en donde se encontró que el precio de la vacuna y dudas sobre su eficacia y seguridad son las más frecuentes (9).

Desde 2017 se aplican dos dosis en la administración de Cervarix® o de Gardasil9®, la nueva vacuna con nueve tipos de VPH, 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Esta recomendación de administración bi-dosis hasta los 14 años se recoge en las fichas técnicas actualizadas de Cervarix® (10) y Gardasil9® (11).

Es importante subrayar la gran eficacia y seguridad de estas vacunas, así como los iniciales datos disponibles sobre efectividad y eficiencia.

Eficacia: El objetivo vacunal es prevenir el CC mediante la prevención de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE.AG) paso previo necesario para el desarrollo de un cáncer invasor. En las fichas técnicas de Cervarix® (10) y Gardasil9® (11) se detallan los siguientes niveles de eficacia frente a estas lesiones:

- Cervarix®:
 - ° Frente a LIE.AG VPH 16, 18: 94.9%
 - ° Frente a LIE.AG VPH
 - 31 87,5
 - 33 68,3
 - 39 74,9
 - 45 81,9
 - 51 54,4

Esta protección frente a lesiones causadas por tipos no vacunales (protección cruzada), se ha documentado (12) que persiste por al menos siete años.

- Gardasil9®:
 - ° Frente a LIE.AG VPH 31, 33, 45, 52, 58: 97,4%
 - ° Frente a LIE.AG VPH 16, 18: 98,2%

Son niveles de eficacia altísimos que hacen prever una muy considerable efectividad – eficacia en aplicación clínica – de protección poblacional frente a LIE.AG. Disponemos ya de datos iniciales al respecto, liderados por la opinión de la OMS que afirma, textualmente (13), que “en relación al impacto de los programas de vacunación a nivel poblacional, hay evidencia de reducción de las anomalías cervicales de alto grado en mujeres jóvenes”. Muy recientemente se han publicado datos desde Escocia y Japón al respecto (14,15), que han venido a confirmar los primeros publicados procedentes de las cohortes suecas (16).

La seguridad de la vacuna frente al VPH – y de las vacunas en general – ha sido el caballo de batalla de los movimientos anti-vacunas, que desde la publicación por Andrew Wakefield de la posible relación entre autismo y antecedente de vacunación triple vírica, han tenido una gran repercusión. La relación fue demostrada indudablemente como inexistente y Wakefield fue expulsado de la Asociación Médica Británica, por falsear o manipular los datos de su publicación. Pero en todo el mundo y también en España el daño causado ha sido grande, creando estados de opinión en contra de la vacunación y, concretamente, de la vacunación frente al VPH (17). Pero no hay dudas al respecto: El Comité Global Asesor de la OMS en seguridad vacunal (GAVCS) ha revisado los datos disponibles de vigilancia post comercialización de las vacunas VPH y confirmado que los datos procedentes de todas las fuentes reafirman el alto perfil de seguridad de las tres vacunas frente al VPH y denuncia que decisiones basadas en evidencia débil pueden perjudicar la adecuada aplicación de la vacuna con peligros de salud asociados. El GAVCS concluye comunicando que la evidencia disponible no sugiere ningún peligro asociado al uso de las vacunas VPH (13).

La eficiencia de la aplicación en programas de Salud Pública de la vacunación frente al VPH, ¿está probada? Es sabido (18) que en Salud Pública la eficiencia de los procedimientos es el criterio básico para decidir su inclusión en agendas, en contraposición a la eficacia requerida en la práctica asistencial privada. En relación a la vacunación VPH y su posible eficiencia, el último comunicado de la OMS (13) confirma su alta eficiencia, afirmación que surge de los resultados publicados de trabajos realizados en los países líderes en la aplicación poblacional de la vacunación VPH y del análisis económico subsiguiente en términos de gasto vs ahorro. En España el grupo del Instituto Catalán de Oncología aportó conclusiones similares, alto coste/beneficio asociado a la fuerte reducción de los costes derivados del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de toda la patología VPH causal (19).

A remarcar que la administración de la vacuna VPH como adyuvante en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado ha documentado un impacto muy significativo en el riesgo de recidiva de la lesión (10,11).

En definitiva puede afirmarse que estamos ante un procedimiento preventivo primario altamente eficaz, efectivo, eficiente y seguro que debe ser recomendado de forma firme tanto en la práctica asistencial privada como incluida en los programas de Salud Pública, tal como requiere en su posicionamiento público la Asociación Española contra el Cáncer (20).

PREVENCIÓN SECUNDARIA: CRIBADO, DIAGNÓSTICO PRECOZ

En 1941 George Nicholas Papanicolaou publicó un artículo (21) en el que sostenía que la citología por toma cérvico-vaginal, una técnica de práctica sencilla y bajo coste económico que él había descrito trece años atrás

(22), podía tener valor para el diagnóstico de lesiones cancerosas del cuello uterino. Dos informes posteriores de amplios trabajos de base citológica facilitaron la evidencia de que la aplicación sistemática de la citología cervico-vaginal – llamada desde entonces Pap Test – producía en la comunidad que la había recibido un significativo descenso de la incidencia y la mortalidad del CC (23, 24). El segundo de ellos, conocido como “El Informe Walton”, fue decisivo para que los países del primer mundo sanitario fueran incorporando programas de detección precoz del CC basados en el uso sistemático de la citología.

Algunas limitaciones a la sensibilidad de la citología en la detección de las LIE.AG y del adenocarcinoma de cérvix han sido informadas en un pasado relativamente reciente. La primera, en un meta-análisis que concluía que la sensibilidad de la citología cervical para detectar LIE.AG sobrepasa ligeramente el 50%, según una encuesta realizada en laboratorios citológicos de referencia en Europa y Norteamérica (25); datos reproducidos de forma prospectiva en una muestra de más de diez mil mujeres de entre 30 y 64 años (26), lo que redundaba en la necesidad de su reiteración, penalizando la eficiencia; la segunda, objetivando el fracaso del procedimiento citológico en la detección del adenocarcinoma de cérvix (27), segunda forma histológica más incidente en esta localización.

El conocimiento de la relación causal necesaria VPH – CC impulsó el diseño y la ejecución de programas de cribado del CC en los que se ensayaba como objetivo principal cual era el nivel de eficacia de la determinación de VPH en el diagnóstico de la LIE.AG y, en consecuencia, en la prevención del CC. Fue el trabajo publicado por Ronco en 2014 (28), sumando la experiencia controlada con calidad máxima en los programas de cuatro países europeos, Italia, Reino Unido, Holanda y Suecia, el que aportó la evidencia clave: El cribado con prueba de VPH produce una protección 60 –70% mayor frente a CC comparado con el realizado con citología, se concluía. A reseñar que en una reciente revisión de la Cochrane Library se han confirmado absolutamente estas conclusiones (29).

Además, desde la experiencia del programa de cribado inglés (30), sabemos desde hace tiempo con certeza que el impacto poblacional depende no solamente de la técnica usada, sino también y decisivamente de la estructura del programa, que no debe ser oportunista – revisión de las mujeres que consultan a su médico – sino poblacional, con envío de carta con invitación a todas las mujeres con edad comprendida en la horquilla etaria que se decida.

En 2014 se publicó la “Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014” (31), un esfuerzo multidisciplinar de actualización, promovido por las Sociedades Españolas de Ginecología, Patología Cervical y colposcopia, Anatomía Patológica y Citología, y avalado por las de Epidemiología, de Medicina Familiar y Comunitaria, de Atención Primaria y de Médicos Generales y de Familia. En ella se reclamaba la actualización de las estrategias de cribado en uso en España, muy dispares según cada

Comunidad Autónoma y muy mayoritariamente no adaptadas a la evidencia disponible. A día de hoy la situación permanece prácticamente igual (20), habiéndose documentado, para reforzar la necesidad de reconducir la estrategia, que alrededor del 30% de las mujeres españolas permanecen al margen del cribado de CC y que este grupo no revisado concentra alrededor de 8 de cada 10 cánceres de cérvix incidentes (32).

Afortunadamente, en una decisión que se espera tenga la trascendencia ejecutiva imprescindible, el Boletín Oficial del Estado de 27 de abril de 2019 publica (33) una resolución por la que se ordena que el cribado del CC deberá realizarse siguiendo las siguientes recomendaciones:

El cribado *poblacional* de cáncer de cérvix, con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

- Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 1. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.
 2. Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):

Si VPH-AR es negativo, repetir prueba VPH-AR a los cinco años. Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año.

Estas recomendaciones se ajustan absolutamente a los esquemas publicados con soporte de evidencia de máxima calidad. A añadir que la determinación de VPH, tal como se recomienda en la Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España (31), debe ser practicada usando una técnica de determinación validada (34).

CONCLUSIÓN

Aplicar en el corto plazo una vacunación frente al VPH con altas coberturas no solamente en chicas preadolescentes sino también en mujeres jóvenes y complementando el tratamiento de las lesiones intraepiteliales, y sumar esta estrategia de prevención primaria del CC al rediseño y ejecución según la Orden Ministerial reciente de los programas de cribado, puede conseguir que España no se aleje del objetivo planteado por la OMS (3), la erradicación a medio plazo del CC de nuestro medio. Ya Australia ha publicado una estimación al respecto (35), estimando que si se ejecutan adecuadamente los procedimientos preventivos primario y secundario, la tasa de mortalidad por CC en el país en el año 2034 estará situada por debajo del 1 por 100.000 mujeres, lo que equivaldría realmente a su eliminación.

Si las generaciones siguientes de mujeres españolas siguen sufriendo la amenaza del CC será por en nuestro país no hemos hecho lo que es debido. Aplicarnos a proteger adecuadamente del CC a las mujeres españolas es necesario y factible.

BIBLIOGRAFÍA

- Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974; 13: 650-656.
- Zur Hausen H.: Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184(1): 9-13
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189: 12-19.
- Ghebreyesus TA.: WHO Meeting. Genève. 19 de Mayo 2018.
- Peng S, Frazer IH, Fernando GJ, Zhou J.: Papillomavirus virus-like particles can deliver CTL epitopes to the MHC class I pathway. *Virology*. 1989; 240: 147-157.
- Vacunas Profilácticas frente al Virus del Papiloma Humano: Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas. 31 de Enero de 2007. J. Cortés Coordinador. SP.MSD Ediciones.
- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/salud-Publica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoBERTURASVacunacion/Tabla11.pdf> Acceso 29 de Abril de 2019.
- Departamentos Médicos de Merck y GlaxoSmithKline. Comunicación Personal.
- Cortés J.: ¿Por qué no prescribes la vacuna VPH? En preparación.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf. Acceso 2 de Mayo 2019.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf. Acceso 3 de Mayo 2019.
- Pollock KG.: Sustained cross-protection of the bivalent HPV vaccine. *J Infect Dis*. 2018; 10: 1515-1516.
- World Health Organization: Weekly Epidemiological Report. Human Papillomavirus vaccine: WHO Position Paper May 2017.; 82: 241-268.
- Palmer T.: Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *Br Med J* 2019; 365 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>
- Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y et al.: Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother*. 2019 : S1341-321X(18)30302-7. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.012.
- Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L.: Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016; 138: 2867-2874.
- Cortés J.: Vacunación and fake-news. *Salut i Força*. 2019; 391: 3.
- Cortés J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl 1: 228 – 230.
- Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, M Diaz M.: Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016; 25: 430-439.
- Cortés J, Bosch FX, Concha A, et al.: Spanish Cancer Association: Cervical Cancer Prevention Position Statement. *Prog Obstet Ginecol*. 2019; 61: 510 – 544.
- Papanicolaou GN, Traut HF.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121: 211-214
- Papanicolaou GN.: New Cancer Diagnosis. Third Race Betterment Conference. Battje Creek, Michigan, USA. 1928.
- Christopherson WM, Parker JE, Drye JC.: Control of cervical cancer. Preliminary report on community program. *JAMA*. 1962; 182: 179-182.
- Walton RJ.: Editorial: The task force on cervical cancer screening programs. *Can Med Assoc J*. 1976; 114(11): 981.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006; 119: 1095-1101.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1579-1588.
- van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM.: Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med*. 2017; 6: 416-423.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al for the International HPV screening working group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383: 524-532.
- Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Aug 10;8: CD008587.
- Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E.: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *Br Med J*. 1999; 318: 904-908.
- Torné A, del Pino M, Cusidó M et al.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2014; 57 (Supl.1): 1-53.
- Ibáñez R, Alejo M, Combaila N et al.: Under-screened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res Int*. 2015; vol.2015: Article ID 605375. 9 pages.

33. <https://boe.es/boe/dias/2019/04/27/pdfs/BOE-A-2019-6277.pdf> Acceso 30 de Abril de 2019.
34. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al.: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009; 124: 516-520.
35. Hall MT, Simms KT, Lew JB et al.: The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019; 4: e19-e27.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

JAV ha recibido becas de viaje y/o de investigación y/o honorarios por conferencias y/o asesorías de GSK, Merck, SP.MSD y Roche.

JC ha recibido becas de viaje y/o de investigación y/o honorarios por conferencias y/o asesorías de Genómica, GSK, Merck, SP.MSD y Roche.

Si desea citar nuestro artículo:

Vidart-Aragón J.A.

Prevención integral del cáncer de cuello uterino

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 287–291

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev09

ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN LA ENFERMEDAD, EN EL DESARROLLO Y EN LA EVOLUCIÓN: PROYECTO NUCLEOMA 4D

ORGANIZATION OF CHROMATIN IN DISEASES, DEVELOPMENT, AND EVOLUTION: NUCLEOME 4D PROJECT

José Miguel García Sagredo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Genética Humana

Palabras Clave:

Cromatina;
Arquitectura de la cromatina;
Territorios cromosómicos;
TAD;
Proyecto nucleoma 4D.

Keywords:

Chromatin;
Chromatin architecture;
Chromosomal territories;
TAD;
Nucleome 4D project.

Resumen

El conocimiento de la biología celular ha ido enriqueciéndose a medida que se iban descubriendo los componentes de la célula. En este trabajo se pretende describir los avances en el conocimiento de la arquitectura de la cromatina en el núcleo y como esta arquitectura es crucial en la regulación génica. El hecho de que los territorios cromosómicos no estén distribuidos al azar, que su disposición radial dentro del núcleo dependa de la densidad y función de los genes activos en un momento determinado y que los dominios de asociación topológica sean cruciales en la expresión de los genes, explica la implicación de la arquitectura de la cromatina en la aparición de algunas enfermedades y su repercusión tanto en el desarrollo de un organismo como en la evolución. Añadiendo la variable tiempo, el proyecto nucleoma 4D pretende analizar la organización tridimensional del núcleo en el espacio y el tiempo.

Abstract

Knowledge of cell biology has been improved as the cell components became discovered. This paper aims to describe the advances in the knowledge of chromatin architecture in the nucleus and how this architecture is crucial in gene regulation. The fact that chromosomal territories are not randomly distributed, that their radial distribution within the nucleus depends on the density and function of the active genes at a given time, and that the topological association domains are key in the expression of genes, explains the involvement of chromatin architecture in the onset of some diseases and their impact on both, the organism development, and the evolution. By adding time as a variable, the nucleome 4D project aims to analyse the three-dimensional organization of the nucleus in space and time.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la biología celular ha ido enriqueciéndose a medida que se iban descubriendo los diferentes componentes de la célula. En referencia a la cromatina, el análisis de su arquitectura y su disposición espacial ha ido desarrollándose y variando en paralelo con la evolución de diferentes tecnologías sobre la visualización de estas estructuras dentro de las células.

En este trabajo se pretende describir los avances en el conocimiento de la arquitectura de la cromatina en el núcleo y como esta arquitectura es crucial en la regulación génica. Para ello, hemos dividido este recorrido en el conocimiento en cinco etapas que se corresponden con el desarrollo de la microscopía y otras técnicas de visualización microscópica (Tabla 1).

Tabla 1.-

Instrumentación	Conocimiento estructural de la cromatina
Microscopio óptico	Metafasas
Microscopio fluorescencia	Territorios cromosómicos
Microscopio confocal laser	Posición radial de los territorios cromosómicos
Hi-C y otros	TADs
Combinación con NGS en células únicas	Proyecto Nucleoma 4D

Autor para la correspondencia

José Miguel García Sagredo
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jgsagredo@salud.madrid.org

PROYECTO NUCLEOMA 4D

José Miguel García Sagredo

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 292 a 297

Microscopio óptico

Desde el inicio del microscopio a finales del siglo XVII, la observación y descripción de la morfología de las células ha contribuido al desarrollo de la biología. Con respecto al núcleo y sus componentes, Fleming en 1882 visualiza las mitosis y acuña el término cromatina para referirse al material cromosómico. Seis años después, Waldeyer en 1888 es quien denomina a estas estructuras que se observan en la mitosis con la palabra cromosoma (1, 2). Posteriormente Boveri es quien propone la teoría cromosómica de la herencia, estableciendo que la transmisión de los cromosomas de una generación a otra va en paralelo a la herencia mendeliana y que los factores mendelianos, genes, se localizan en los cromosomas (3).

Desde finales del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, se piensa que la cromatina condensada en los cromosomas que se visualizan en la mitosis, está desespiralizada en las células en interfase y ocupa todo el núcleo de forma aleatoria, aunque pueden observarse algunos agrupamientos pequeños correspondientes, entre otros, a la heterocromatina.

Microscopio de fluorescencia

En 1977 Stack, Brown y Dewey (4) describen como se agrupa la cromatina en territorios dentro del núcleo ya que en células de *Allium Cepa* y de hámster, tratadas con hidróxido sódico después de fijación y deshidratación y teñidas con Giemsa, los cromosomas descondados no pierden la integridad espacial. Posteriormente Cremer y Cremer en 1982 (5), con la utilización de técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) posibilitadas por la aparición del microscopio de fluorescencia, observan que los cromosomas mantienen una integridad territorial dentro del núcleo. Estos mismos autores refuerzan la evidencia de los territorios cromosómicos con el análisis del daño cromosómico en células irradiadas gracias a la aparición de fuentes de laser UV suficientemente pequeñas que facilitan la microirradiación de núcleos celulares induciendo roturas y posteriores reajustes cromosómicos. Esto permitió observar la disposición de los cromosomas en interfase ya que los reajustes cromosómicos deberían de hacerse solo entre los cromosomas o partes de cromosomas que están contiguos. (6, 7).

En la década de los 80, gracias a la obtención de librerías de sondas para cromosomas individuales se pudo realizar la técnica de *chromosome painting* mediante FISH (8). Con esta técnica podía visualizarse el territorio que ocupaba el cromosoma hibridado (pintado) en el núcleo en interfase, observándose que cada cromosoma ocupa un territorio sin solapamiento con los territorios de otros cromosomas.

Tras numerosas observaciones, la organización territorial de la cromatina quedó descrita en los siguientes términos: los cromosomas ocupan diferentes territorios (CT, *chromosome territories*) en el núcleo tanto de plantas como de animales. Los CTs están compuestos de dominios de cromatina (CD, *chromatin domain*) de aproximadamente 1 Mb de tamaño, que a su vez es-

tán compuestos de pequeños subdominios de cromatina (subCDs). Consecuentemente, entre los dominios de cromatina debería de haber un espacio denominado dominio intercromosómico (IDC, *interchromosomal domain*) en el que se dibujan unos canales de intercromatina por el que circulan los ARN y otras moléculas que se intercambian con el citoplasma (9).

Microscopio confocal

La comercialización del microscopio confocal laser en 1983 permitió observar la estructura tridimensional del núcleo. Wijnaendts-van-Resandt y col. en 1985 (10) fueron los primeros en usarlo para visualizar en 3D los dominios cromosómicos. Posteriormente Lichter y col. en 1988 confirman la estructura tridimensional de los territorios cromosómicos (11).

Estos estudios con microscopía confocal laser demostraron que había una organización territorial de los cromosomas tanto en animales como en plantas. Esta estructura demostraba similitudes y diferencias en la disposición espacial de los territorios cromosómicos entre diferentes tipos de células de la misma especie. En un intento de comprender los patrones de esta disposición espacial, Croft y col. (12) publican que los cromosomas densos en genes, como el 19, adoptan una posición central en el núcleo mientras que los cromosomas más pobres en genes como el 18 se colocan en la periferia. Boyle y col. (13) analizando linfoblastos y fibroblastos confirman la posición central o periférica de los cromosomas en interfase dependiendo de su densidad en genes, independientemente del tamaño que tengan cada uno de los cromosomas. Cremer y col. (14) describen este tipo de distribución en linfocitos T y B, fibroblastos y amniocitos, analizando tanto cromosomas grandes como cromosomas pequeños. Esto es el principio de la localización radial de los cromosomas en el núcleo en interfase. La posición radial hace referencia a la localización de un cromosoma o gen respecto del centro del núcleo o de la membrana nuclear. Además, se ha demostrado que ésta distribución radial de los cromosomas dependiente de la densidad génica se conserva en otras especies, salvo en los bastones de la retina de los animales nocturnos que es la contraria (15).

Esta disposición de los territorios cromosómicos, por lo tanto, no es al azar y teniendo en cuenta que están formados por una estructura de cromatina plegada de forma compleja, en la que los genes estarán activos o inactivos de acuerdo con la mayor o menor compactación, hace suponer que su arquitectura ha de estar relacionada con la regulación génica.

Parece, pues, que existe una organización de la cromatina con características funcionales (16, 17) en el que juegan un papel importante los compartimentos intercromatínicos que junto con los territorios cromosómicos formarían la región pericromatínica, modelo estructural que ha sido corroborado mediante estudios de microscopía electrónica. En el compartimento pericromatínico estaría la cromatina descondensada, localizada en la periferia del dominio de cromatina (18).

La disposición espacial radial de los cromosomas no siempre es la misma ya que depende del tipo de células, así Parada y col. en 2004 (19, 20) demuestran cómo la disposición espacial de los cromosomas 12, 14 y 15 es diferente en los linfocitos, en las células pulmonares grandes, en las células pulmonares pequeñas, en el riñón y en el hígado; lo que apoya la teoría de que los cromosomas con genes activos se localizan centralmente mientras que los cromosomas con genes inactivos se localizan periféricamente en el núcleo. Esta distribución espacial diferente según el tipo de células es algo que cabía esperar ya que no son los mismos genes los que están activos en los diferentes tipos de células de un organismo. Además, esta disposición se mantiene en los casos de aneuploidías, así en las células con trisomía 21 de un síndrome de Down, Paz y col. (21) demuestran como uno de los genes responsables del síndrome, *DYRK1A* que se expresa de forma triple en las células trisómicas, conserva la posición de las células normales y permanece en el centro, mientras que el gen *SOD1* que no aumenta su expresión tiene una posición periférica.

Si las células cancerosas se caracterizan, entre otros aspectos, por tener genes activos y genes inactivos distintos a los que caracteriza el tejido al que pertenecen, cabe esperar que la organización territorial de los cromosomas sea diferente. Así Marion Cremer y col. en 2003 (22) observan que hay una pérdida del orden espacial de los cromosomas 18 y 19 en células cancerosas de varios tipos de tumores como leucemia, Hodgkin, melanoma, cancer de cervix y adenocarcinoma de colon.

Definitivamente Cremer y col, (23) establecen que hay una organización nuclear funcional basada en compartimentos nucleares activos (ANC) e inactivos (INC) alineados espacialmente. El INC está formado por el núcleo compacto de grupos de dominio de cromatina (CDCs) transcripcionalmente inactivo, mientras que el ANC está formado por dos componentes, la periferia transcripcionalmente activa de los CDC, llamada región de pericromatina (PR), y un sistema coalineado de canales compartimentales de intercromatina que comienzan en los poros nucleares, llamado compartimiento intercromatínico (IC), que permiten los movimientos de los mRNPs (ribonucleoproteínas mensajeras) hasta los poros nucleares. Los IC proporcionan rutas preferenciales para las proteínas funcionales como los factores de transcripción para que penetren en el interior del núcleo hasta sus lugares de unión al ADN, así como a los ARNs no codificantes reguladores desde los lugares donde se sintetizan hasta donde se les necesita

La concurrencia de dos o más cromosomas en una misma factoría transcripcional puede explicar el origen de algunos cánceres (24) debidos a traslocaciones cromosómicas específicas, como la leucemia mieloide crónica que se origina por la traslocación 9;22 que produce un nuevo gen de fusión BCR/ABL. En este caso, el brazo largo del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 22 comparten la misma factoría transcripcional por lo que cualquier daño cromosómico que comporte una rotura y posterior reparación en esa zona, facilita la aparición de la traslocación como lo demostraron Kozubek y col en 1999 (25). Similar es

el caso del linfoma de Burkitt que se origina por una traslocación 8;14, posicionando al gen *CMYC* junto a IgH en un territorio activo, ambos están cercanos y en la misma factoría transcripcional (26).

Hi-C

El desarrollo de métodos de captura de la conformación de la cromatina, ha permitido ver minuciosamente el orden de plegamiento y organización nuclear de los cromosomas. Uno de los primeros es el método Hi-C (*high-throughput capture*). La organización en tres dimensiones de la cromatina es crítica para la comunicación potenciador-promotor y consecuentemente para una ejecución precisa de la transcripción de un gen en los procesos celulares. Con Hi-C se pueden visualizar y marcar los bucles de cromatina y sus entrecruzamientos para secuenciarlos posteriormente (27).

El análisis genómico de las interacciones emparejadas de la cromatina ha dado una nueva luz a la organización de la cromatina en interfase, permitiendo la identificación de dichas interacciones de cromatina a lo largo de todo el genoma, teniendo en cuenta que Hi-C tiene una resolución de aproximadamente 1kb. Una buena descripción de los métodos de captura de alta resolución en 3D como Hi-C, GAM, SPRITE y ChIA- Drop se pueden encontrar descritas por Kempfer y Pombo (28).

La utilización de Hi-C *in vivo* para analizar las frecuencias de contacto entre pares de secuencias genómicas hizo posible construir los modelos de interacción entre regiones genómicas, cada una de estas zonas se ha denominado dominios de asociación topológica (TADs, *topologically associating domains*).

TADS (Dominios de asociación topológica)

Los cromosomas están organizados de forma jerárquica en grandes compartimentos compuestos de pequeños dominios de asociación topológica, TADs. Estos dominios permiten que los potenciadores (*enhancers*), que a veces están localizados a cientos de kilobases de distancia, estén físicamente cercanos a sus genes diana con los que deben de interaccionar. Esta conformación en pequeños compartimentos está presente en todos los organismos ya sean animales, plantas, hongos o bacterias (29).

Los TAD pueden variar en tamaño de miles a millones de bases (30) y su alteración es capaz de producir enfermedades, ya que el cambio de la organización tridimensional del cromosoma interrumpe la regulación génica (31).

Se ha demostrado la existencia de TADs con un contenido de ADN de 1 Mb aproximadamente en núcleos de mamíferos, separados por límites. Los grupos de elementos no codificantes evolutivamente conservados, CNEs, coinciden con los límites de los TAD tanto en humanos como en *Drosophila*, actuando la cohesina como un motor molecular en la formación de los bucles de cromatina. Las variantes estructurales, deleciones, duplicaciones e inversiones, que eliminan

los límites de un TAD pueden conducir a la formación de neoTADs con interacciones patológicas entre genes, lo que puede inducir tanto malformaciones como cáncer. En estos neoTADs puede cambiar la posición del potenciador haciendo que su efecto o interacción sobre su gen diana ahora se haga sobre otro gen próximo desregulándole, ya sea activándolo o cambiando su regulación. Hay ejemplos muy claros de enfermedades, de malformaciones o de inicio y desarrollo del cáncer, además se piensa que puede ser uno de los mecanismos implicados en la evolución.

Lupiañez y col. (32, 33) describen ejemplos como el de la displasia acropectorovertebral o síndrome F, en el que una inversión dentro de un TAD, aun dejando intacto el límite del TAD, coloca un grupo de potenciadores de extremidades de un TAD vecino frente a *WNT6* causando una mala expresión de este gen; o el de una enfermedad neurológica como la leucodistrofia desmielinizante de comienzo tardío debida a la sobreexpresión de *LMNB1* inducida por una delección que posiciona a otros potenciadores interactuando sobre la expresión de dicho gen.

En cáncer, la disrupción de los TADS cambiando de sitio a un potenciador que interactuaba con un promotor de un gen determinado, puede hacer que actúe directamente sobre un oncogén que previamente estaba silenciado. Esto puede ocurrir con delecciones o traslocaciones como los demuestran Valton y Dekker en 2016 (34). Shi y col. (24), asocian cáncer con la estructura de la cromatina, que se altera a través de pequeños reordenamientos cromosómicos. Estos reordenamientos, actualmente denominados variaciones estructurales son más frecuentes de lo que se había considerado. Recientemente Ho y col. (35) estiman estas variaciones estructurales en más de 20.000 por genoma humano.

Por otro lado, se ha observado como cambios en los TADs han jugado un papel importante en la evolución de los seres vivos (36, 37).

Secuenciación en células únicas

La capacidad de secuenciar los bucles que conforman los TADs junto con la posibilidad de secuenciar células únicas, ha propiciado, no solo observar cómo es la arquitectura espacial 3D de la cromatina y sus interacciones, sino cómo cambia a lo largo del tiempo en una estirpe celular. Teniendo en cuenta los cambios de la arquitectura de la cromatina a lo largo de la evolución y, sobre todo, en el desarrollo embrionario como Norrie y col. (38) lo demuestran a través de la especialización celular, hace pensar que la arquitectura de la cromatina es dinámica y por lo tanto pueden estudiarse sus variaciones a lo largo del tiempo, la cuarta dimensión. De esta forma surge el proyecto nucleoma 4D.

Nucleoma 4D es un proyecto de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, anunciado en diciembre de 2014 con el objetivo de “comprender los principios de la organización tridimensional del núcleo en el espacio y el tiempo (4ª dimensión), el papel que desempeña la organización nuclear en la expresión génica y la función celular

y cómo los cambios en la organización nuclear afectan al desarrollo normal, así como a diversas enfermedades” (39). El reto es considerar la importancia de los cambios en el tiempo (40) ya que la arquitectura de la cromatina es dinámica (41)

Este proyecto pretende dilucidar cómo contribuye la arquitectura del núcleo a la regulación de las expresiones génicas, cómo cambia la arquitectura nuclear con el tiempo en el curso del desarrollo normal y aclarar el mecanismo de cómo las alteraciones disfuncionales en la organización nuclear conducen a enfermedades para, en un futuro, plantear su uso como biomarcador diagnóstico (42)

Una segunda etapa de financiación que comenzará en 2020 se centrará en las siguientes iniciativas: Estudio de la dinámica y función de la cromatina en tiempo real. Integración de los datos, de su modelización y su visualización. Traslación de la investigación en células primarias, tejidos y modelos eucariotas para su aplicación tanto en la salud como en enfermedades humanas. Creación de centros organizativos para compartir los datos con toda la comunidad científica (www.4dnucleome.org).

CONCLUSIÓN

Hay una relación de la arquitectura nuclear de la cromatina con su función. Durante la diferenciación celular, los cambios en la transcripción y el tiempo de replicación están correlacionados con los cambios en sus posiciones nucleares. Las técnicas de captura de conformación cromosómica han proporcionado evidencia para asociar dominios topológicos “TAD”. La arquitectura está conservada evolutivamente y puede ser un mecanismo de evolución de la complejidad estructural de proteínas y de protección contra agresiones externas (radiación, mutágenos, oxidación).

El proyecto Nucleoma 4D estudia la organización nuclear en el espacio y el tiempo en funciones nucleares, como los patrones de expresión génica, la replicación de la cromatina y el mantenimiento de la integridad del genoma. En resumen, la conservación de las características fundamentales de la organización de cromatina a lo largo de la evolución sugiere la existencia de mecanismos conservados, pero aún desconocidos que controlan esta arquitectura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cremer T, Cremer C. Rise, Fall and resurrection of chromosome territories: a historical perspective. Part II. Fall and resurrection of chromosome territories during the 1950s to 1980s. Part III. Chromosome territories and the functional nuclear architecture: experiments and models from the 1990s to the present. *Eur J Histochem*. 2006;50(4):223-272.

2. Cremer T, Cremer C. Rise, fall and resurrection of chromosome territories: a historical perspective. Part I. The rise of chromosome territories. *Eur J Histochem.* 2006;50(3):161-176.
3. Satzinger H. T, Boweri M.: Chromosomes and cytoplasm in heredity and development. *Nat Rev Genet.* 2008;9(3):231-238.
4. Stack SM, Brown DB, Dewey WC. Visualization of interphase chromosomes. *J Cell Sci.* 1977;26:281-299.
5. Cremer T, Cremer C, Schneider T, Baumann H, Hens L, Kirsch-Volders M. Analysis of chromosome positions in the interphase nucleus of Chinese hamster cells by laser-UV-microirradiation experiments. *Hum Genet.* 1982;62(3):201-209.
6. Cremer C, Cremer T. Induction of chromosome shattering by ultraviolet light and caffeine: the influence of different distributions of photoleisions. *Mutat Res.* 1986;163(1):33-40.
7. Cremer C, Cremer T, Gray JW. Induction of chromosome damage by ultraviolet light and caffeine: correlation of cytogenetic evaluation and flow karyotype. *Cytometry.* 1982;2(5):287-290.
8. Cremer T, Landegent J, Bruckner A, et al. Detection of chromosome aberrations in the human interphase nucleus by visualization of specific target DNAs with radioactive and non-radioactive in situ hybridization techniques: diagnosis of trisomy 18 with probe L1.84. *Hum Genet.* 1986;74(4):346-352.
9. Zirbel RM, Mathieu UR, Kurz A, Cremer T, Lichter P. Evidence for a nuclear compartment of transcription and splicing located at chromosome domain boundaries. *Chromosome Res.* 1993;1(2):93-106.
10. Wijnaendts Van Resandt RWM, H. J.; Kaplan, B. R.; Davoust, J.; Stelzer, E. H. K.; Stricker R. Optical fluorescence microscopy in three dimensions: microtomoscopy. *J Microscopy.* 1985;138: 35-42.
11. Lichter P, Cremer T, Borden J, Manuelidis L, Ward DC. Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet.* 1988;80(3):224-234.
12. Croft JA, Bridger JM, Boyle S, Perry P, Teague P, Bickmore WA. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J Cell Biol.* 1999;145(6):1119-1131.
13. Boyle S, Gilchrist S, Bridger JM, Mahy NL, Ellis JA, Bickmore WA. The spatial organization of human chromosomes within the nuclei of normal and emerin-mutant cells. *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):211-219.
14. Cremer T, Cremer C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nat Rev Genet.* 2001;2(4):292-301.
15. Solovei I, Kreysing M, Lanctot C, et al. Nuclear architecture of rod photoreceptor cells adapts to vision in mammalian evolution. *Cell.* 2009;137(2):356-368.
16. Dundr M, Misteli T. Functional architecture in the cell nucleus. *Biochem J.* 2001;356(Pt 2):297-310.
17. Bartova E, Kozubek S, Jirsova P, et al. Nuclear structure and gene activity in human differentiated cells. *J Struct Biol.* 2002;139(2):76-89.
18. Cremer T, Kupper K, Dietzel S, Fakan S. Higher order chromatin architecture in the cell nucleus: on the way from structure to function. *Biol Cell.* 2004;96(8):555-567.
19. Parada LA, McQueen PG, Munson PJ, Misteli T. Conservation of relative chromosome positioning in normal and cancer cells. *Curr Biol.* 2002;12(19):1692-1697.
20. Parada L, Misteli T. Chromosome positioning in the interphase nucleus. *Trends Cell Biol.* 2002;12(9):425-432.
21. Paz N, Felipe-Blanco I, Royo F, et al. Expression of the DYRK1A gene correlates with its 3D positioning in the interphase nucleus of Down syndrome cells. *Chromosome Res.* 2015;23(2):285-298.
22. Cremer M, Kupper K, Wagler B, et al. Inheritance of gene density-related higher order chromatin arrangements in normal and tumor cell nuclei. *J Cell Biol.* 2003;162(5):809-820.
23. Cremer T, Cremer M, Hubner B, et al. The 4D nucleome: Evidence for a dynamic nuclear landscape based on co-aligned active and inactive nuclear compartments. *FEBS Lett.* 2015;589(20 Pt A):2931-2943.
24. Shi Y, Su XB, He KY, Wu BH, Zhang BY, Han ZG. Chromatin accessibility contributes to simultaneous mutations of cancer genes. *Sci Rep.* 2016;6:35270.
25. Kozubek S, Lukasova E, Mareckova A, et al. The topological organization of chromosomes 9 and 22 in cell nuclei has a determinative role in the induction of t(9,22) translocations and in the pathogenesis of t(9,22) leukemias. *Chromosoma.* 1999;108(7):426-435.
26. Osborne CS, Chakalova L, Mitchell JA, et al. Myc dynamically and preferentially relocates to a transcription factory occupied by Igh. *PLoS Biol.* 2007;5(8):e192.
27. Mota-Gomez I, Lupianez DG. A (3D-Nuclear) Space Odyssey: Making Sense of Hi-C Maps. *Genes (Basel).* 2019;10(6).
28. Kempfer R, Pombo A. Methods for mapping 3D chromosome architecture. *Nat Rev Genet.* 2019.
29. Rowley MJ, Corces VG. Organizational principles of 3D genome architecture. *Nat Rev Genet.* 2018;19(12):789-800.
30. Chakalova L, Debrand E, Mitchell JA, Osborne CS, Fraser P. Replication and transcription: shaping the landscape of the genome. *Nat Rev Genet.* 2005;6(9):669-677.
31. Matharu N, Ahituv N. Minor Loops in Major Folds: Enhancer-Promoter Looping, Chromatin Restructuring, and Their Association with Transcriptional Regulation and Disease. *PLoS Genet.* 2015;11(12):e1005640.
32. Lupianez DG, Kraft K, Heinrich V, et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell.* 2015;161(5):1012-1025.
33. Lupianez DG, Spielmann M, Mundlos S. Breaking TADs: How Alterations of Chromatin Domains Result in Disease. *Trends Genet.* 2016;32(4):225-237.
34. Valton AL, Dekker J. TAD disruption as oncogenic driver. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;36:34-40.
35. Ho SS, Urban AE, Mills RE. Structural variation in the sequencing era. *Nat Rev Genet.* 2019.

36. Talbert PB, Meers MP, Henikoff S. Old cogs, new tricks: the evolution of gene expression in a chromatin context. *Nat Rev Genet.* 2019;20(5):283-297.
37. Sivakumar A, de Las Heras JI, Schirmer EC. Spatial Genome Organization: From Development to Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:18.
38. Norrie JL, Lupo MS, Xu B, et al. Nucleome Dynamics during Retinal Development. *Neuron.* 2019;104(3):512-28 e11.
39. Dekker J, Belmont AS, Guttman M, et al. The 4D nucleome project. *Nature.* 2017;549(7671):219-226.
40. Marti-Renom MA, Almouzni G, Bickmore WA, et al. Challenges and guidelines toward 4D nucleome data and model standards. *Nat Genet.* 2018;50(10):1352-1358.
41. Hansen AS, Cattoglio C, Darzacq X, Tjian R. Recent evidence that TADs and chromatin loops are dynamic structures. *Nucleus.* 2018;9(1):20-32.
42. Meaburn KJ, Misteli T. Assessment of the Utility of Gene Positioning Biomarkers in the Stratification of Prostate Cancers. *Front Genet.* 2019;10:1029.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Sagredo J.M.

Organización de la cromatina en la enfermedad, en el desarrollo y en la evolución: Proyecto nucleoma 4D

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 292–297

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev10

POTENCIAL DE LOS POLIFENOLES DE LA DIETA (EXTRAÍBLES Y NO EXTRAÍBLES) EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

POTENTIAL OF DIETARY EXTRACTABLE AND NON-EXTRACTABLE POLYPHENOLS IN THE PREVENTION OF CARDIOMETABOLIC DISEASES

Jara Pérez Jiménez

Dpto. Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICTAN-CSIC)

Palabras clave:

Polifenoles;
Dieta;
Metabolismo;
Microbiota;
Enfermedades
cardiometabólicas.

Keywords:

Polyphenols;
Diet;
Metabolism;
Microbiota;
Cardiometabolic
diseases.

Resumen

La evidencia científica acumulada en las últimas décadas ha mostrado el importante papel de la dieta en la prevención de diversas patologías de relevancia creciente, como son las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2. Los polifenoles, una amplia familia de compuestos presentes en los alimentos de origen vegetal, han mostrado en estudios mecanísticos, preclínicos, clínicos y observacionales un gran potencial en la prevención y/o modulación de diversas alteraciones cardiometabólicas. No obstante, todavía quedan múltiples aspectos en este terreno por elucidar, como la explicación de variaciones interindividuales en la respuesta a estos compuestos. Igualmente, una fracción de polifenoles de la dieta, los denominados no extraíbles o antioxidantes macromoleculares (de alto peso molecular o asociados a macromoléculas como la fibra) ha sido hasta el momento mucho menos considerada en los estudios sobre el tema, a pesar de que han presentado resultados prometedores. Este artículo presenta diversos trabajos recientes en relación al efecto de los polifenoles en salud, abordando tres aspectos clave: a) la determinación de ingestas de los mismos, como paso necesario para poder establecer asociaciones con salud; b) el estudio del metabolismo de los polifenoles, ya que son los metabolitos derivados de la extensa transformación que sufren estos compuestos los que finalmente pueden ejercer actividades biológicas sistémicas; c) el potencial de estos compuestos en el manejo de distintos parámetros de riesgo cardiometabólico. Globalmente, el desarrollo de los estudios sobre los polifenoles de la dieta (a través de una aproximación integral que incluya las fracciones extraíble y no extraíble) debería permitir establecer, tras la superación de las limitaciones existentes, recomendaciones de salud pública sobre la ingesta recomendada de polifenoles, que puedan trasladarse al conjunto de la población o a grupos poblacionales específicos.

Abstract

Accumulated scientific evidence has shown the important role of diet in the prevention of various pathologies of increasing relevance, such as cardiovascular disease and type 2 diabetes. Polyphenols, a large family of compounds present in plant-based foods, have shown in mechanistic, preclinical, clinical and observational studies a relevant potential in the prevention and/or modulation of several cardiometabolic alterations. However, there are still multiple aspects in this area to be elucidated, such as the explanation of interindividual variations in the response to these compounds. Similarly, a fraction of polyphenols in the diet, the so-called non-extractable or macromolecular antioxidants (of high molecular weight or associated with macromolecules such as dietary fiber) has so far been much less considered in studies on the subject, despite they have produced promising results. This article presents several recent studies on the health effects of polyphenols, addressing three key aspects: (a) estimation of dietary intakes, as a previous step in order to establish potential associations with health outcomes; b) the study of the metabolic fate of polyphenols, since metabolites derived from extensive transformation after intake are the compounds that can ultimately exert systemic biological activities; c) the potential of these compounds in the management of different cardiometabolic risk parameters. Overall, the development of studies on dietary polyphenols (through a comprehensive approach including extractable and non-extractable fractions) should allow, after overcoming existing constraints, the establishment of dietary recommendations on polyphenol intake, either for general population or for specific population groups.

Autor para la correspondencia

Jara Pérez Jiménez

Institute of Food Science, Technology and Nutrition, Spanish Research Council (ICTAN-CSIC) Jose Antonio Nováis, 10, 28040 Madrid

Tlf.: +34 91 549 23 00 ext. 231223 | E-Mail: jara.perez@ictan.csic.es

POLIFENOLES DE LA DIETA Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Jara Pérez Jiménez

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 298 a 307

INTRODUCCIÓN

En las sociedades actuales, con una alta prevalencia de enfermedades no transmisibles, resulta cada vez más relevante tener en cuenta la importancia de la nutrición para un estado óptimo de salud. Así, hoy se sabe que la alimentación, junto con otros aspectos del estilo de vida, son responsables de hasta el 90% de los casos de diabetes tipo 2, el 70% de los de enfermedades cardiovasculares y el 30% de los de cáncer (1-3). Por lo que se refiere específicamente a la dieta, un estudio reciente realizado con datos de casi doscientos países ha estimado en diez millones las muertes producidas en el año 2017 atribuibles a una alimentación inadecuada; por ejemplo, el bajo consumo de frutas era responsable de unos dos millones de muertes en ese año, mientras que el de cereales integrales dio lugar a tres millones de muertes (4). Por otro lado, en el contexto actual en el que la preocupación por la salud forma parte también de la preocupación más amplia por el medio ambiente, resulta relevante indicar que se ha observado que las dietas más saludables son además las dietas más sostenibles: un trabajo reciente evaluó, a través de distintos parámetros, el impacto ecológico del cultivo de diferentes categorías de alimentos, concluyendo que la producción de aquellos alimentos con mejores beneficios para la salud es además la que resulta menos dañina para el medio ambiente (5).

Respecto a los componentes de los alimentos responsables de estos efectos en salud, tradicionalmente se han estudiado los macro- y micronutrientes. No obstante, en las últimas décadas las investigaciones en nutrición se han volcado en los denominados compuestos bioactivos, esto es, compuestos que no son imprescindibles para la salud pero que presentan efectos beneficiosos cuando son consumidos como parte habitual de la dieta. A modo de ejemplo, algunos compuestos bioactivos son los carotenoides, los fitoesteroides, los glucosinolatos (todos ellos en alimentos de origen vegetal) o los ácidos grasos omega-3 de origen marino.

POLIFENOLES DE LA DIETA

Sin duda, la categoría de compuestos bioactivos más estudiada es la de los polifenoles. Estos compuestos son un amplio grupo de sustancias que consumimos habitualmente e incluyen varios miles de estructuras en el reino vegetal. Se caracterizan por poseer al menos un anillo benzénico al que se encuentra asociado al menos un grupo hidroxilo. A partir de este esqueleto común se generan una gran cantidad de estructuras divididas principalmente en cuatro grandes familias: flavonoides (incluyen flavanoles, flavonas, flavonoles, antocianinas e isoflavonas), ácidos fenólicos (divididos en ácidos hidroxibenzoicos e hidroxicinámicos), estilbenos y lignanos. Adicionalmente, otros compuestos fenólicos no entran en ninguna de las categorías anteriores, como pueden ser los alcoholes fenólicos. La **Tabla 1** muestra algunas estructuras representativas de las distintas clases

de polifenoles. Cabe destacar que estos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos entre todas las categorías de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales), en productos derivados (vino, cerveza) y en algunos alimentos específicos (cacao, café, té y la mayoría de las especias).

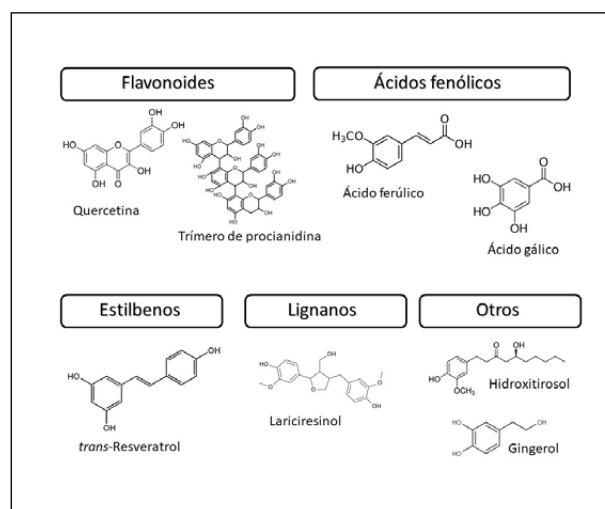


Figura 1. Estructuras químicas representativas de las distintas clases de polifenoles de la dieta

Tabla 1.- Ingestas de polifenoles extraíbles y no extraíbles procedentes de frutas y verduras en distintas poblaciones

Clase de polifenoles	Población	Ingestas (mg/persona/día)	Referencia
Extraíbles	Cohorte francesa SU.VI. MAX	287	19
	Cohorte española Predimed	464	20
No extraíbles	Francia ¹	199	22
	España ¹	221	22

¹ Datos de consumo de alimentos procedentes de encuestas nacionales

La investigación acumulada sobre los polifenoles ha permitido mostrar diversos mecanismos por los cuales estos compuestos pueden tener un efecto

beneficioso en salud (**Figura 2**). Tradicionalmente estas sustancias se han estudiado por su carácter antioxidante. En este sentido, cabe destacar que son capaces tanto de rebajar los niveles de radicales libres, principalmente en el tubo digestivo a través de los compuestos intactos (posteriormente se abordará la extensa metabolización que sufren los polifenoles), como de estimular los sistemas endógenos de defensa antioxidante, y también de reducir los niveles de LDLs oxidadas, disminuyendo por tanto el riesgo de ateroma. No obstante, los polifenoles presentan también otros mecanismos de acción. Así, son capaces de modular a la microbiota colónica en distintos sentidos: reducen la disbiosis, aumentan la población de especies bacterianas beneficiosas, y la transformación de estos compuestos por la microbiota da lugar a metabolitos absorbibles y beneficiosos, como se discutirá más adelante. Un tercer mecanismo de acción de los polifenoles tiene que ver con su capacidad para inhibir distintas enzimas, lo que da lugar a efectos en la reducción de la absorción de carbohidratos (inhibiendo enzimas del tubo digestivo), en la formación de ácido úrico (a través de la inhibición de la xantina oxidoreductasa) y de la trombogénesis (mediante el bloqueo de enzimas como el tromboxano A₂, TXA₂, la ciclooxigenasa, COX y la lipooxigenasa, LPO). Finalmente, los polifenoles son capaces de actuar sobre distintas vías de señalización celular afectando a factores de transcripción. Así, se ha descrito que estos compuestos estimulan la vía de señalización de la insulina, mejoran la función vascular, tienen un efecto antiinflamatorio (a través del bloqueo de la vía NFκB), son capaces de modular la respuesta apoptótica (en unas circunstancias incrementándola y en otras disminuyéndola) y mejoran la función vascular (mediante un aumento en los niveles de óxido nítrico, derivado de un incremento en la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial, eNOS, y de la inhibición de la óxido nítrico sintasa inducible, iNOS) (6-11). Cabe destacar que estos mecanismos de acción se han comprobado en ensayos preclínicos o clínicos según el caso, que han dado lugar a resultados acordes con los observado en estudios epidemiológicos. Por todo ello, en la actualidad existe una evidencia científica acumulada sobre el papel de estos compuestos en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 (12-13) y, en menor medida, de ciertos tipos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas (14-15).

No obstante, a pesar del conocimiento acumulado sobre los polifenoles, gran parte de los estudios realizados sobre los mismos han sido parciales, puesto que no ha considerado la totalidad de estos compuestos. En concreto, para realizar estudios con polifenoles se lleva a cabo una extracción acuoso-orgánica a partir de los alimentos, asumiéndose que, al igual que ocurre con otros componentes alimentarios, una vez optimizados los solventes necesarios para la extracción de los compuestos, todos ellos se encontrarán en el sobrenadante derivado de dicha extracción. Sin embargo, lo cierto es que en los residuos de estas extracciones permanecen una parte de polifenoles de la dieta, los denominados polifenoles no extraíbles o NEPP (mientras que

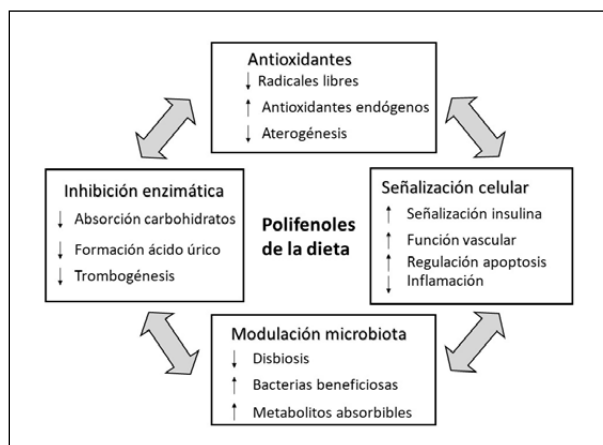


Figura 2. Principales mecanismos responsables de la actividad biológica de los polifenoles

en el sobrenadante se encontrarían los polifenoles extraíbles o EPP). Desde el punto de vista químico, los NEPP son, o bien estructuras poliméricas, o bien estructuras de bajo peso molecular que se encuentran asociadas a distintas macromoléculas de los alimentos, tales como la proteína y de la fibra (16). Los NEPP reciben también el nombre de polifenoles macromoleculares ya que son o estructuras poliméricas macromoleculares *per se* o estructuras que se encuentran asociadas a otros compuestos macromoleculares. Esta clasificación, que puede resultar excesivamente conceptual o química, tiene una elevada relevancia nutricional ya que al consumir un alimento se están incluyendo todas las fracciones de polifenoles (los EPP y los NEPP). De hecho, en alimentos comunes tales como el plátano o la judía pinta, el contenido en NEPP es muy superior al de EPP (17).

Por tanto, es necesaria una aproximación integral a los polifenoles de la dieta, considerando tanto los EPP como los NEPP. En los últimos años se han venido realizando un cierto número de investigaciones sobre los posibles efectos cardiometabólicos de los NEPP. No obstante, estos estudios deben completarse con trabajos sobre el metabolismo de los polifenoles como un aspecto imprescindible para que puedan ejercer sus efectos en salud. Así mismo, resulta relevante aumentar el conocimiento sobre las ingestas de polifenoles en distintas poblaciones, para poder establecer posibles asociaciones con el estado de salud. Estos aspectos serán abordados en los siguientes epígrafes.

INGESTAS DE POLIFENOLES

La evaluación de la ingesta de polifenoles en una dieta es una tarea ardua, debido a múltiples razones. En primer lugar, al construir las tablas de referencia de contenido en los alimentos, no se trata de determinar un único compuesto sino varios cientos de estructuras diferentes. Además, su contenido se puede evaluar empleando distintos métodos de análisis que

dan lugar a diferentes resultados, sin que exista hasta el momento un método oficial para realizar esta determinación. Al mismo tiempo, se deben tener en cuenta las diferencias existentes entre las distintas variedades de un mismo alimento; el contenido de antocianinas (una clase de polifenoles) no es el mismo en la piel de una manzana roja que en la de una amarilla. Finalmente, nos encontramos con que las informaciones sobre el contenido de polifenoles en alimentos se encuentran distribuidas en centenares de artículos de la bibliografía científica.

Por esta razón, hace unos años se planteó desarrollar una base de datos de contenido de polifenoles en alimentos, Phenol-Explorer (www.phenol-explorer.eu), actualmente disponible como una herramienta abierta *online* (18). El disponer de esta base de datos -aunque centrada en EPP- ha permitido avanzar en gran medida en el conocimiento de la ingesta de estos compuestos en distintas poblaciones. Así, en el año 2011 fue posible determinar en la cohorte francesa SU.VI.MAX (*Supplementation en vitamins et minéraux antioxydants*), formada por varios miles de sujetos, la ingesta total de más de trescientos polifenoles individuales, mientras que estudios anteriores no habían incluido más de cincuenta polifenoles (19). Esta aproximación se ha empleado después en otras cohortes, siendo posible estimar las ingestas de polifenoles en el estudio español Predimed o en una cohorte brasileña de personas ancianas (20, 21). Resulta destacable que, si bien las ingestas totales de polifenoles en todas estas poblaciones han estado en un rango parecido (entre 800 a 1200 mg/persona/día como valor medio), las características dietéticas de cada lugar contribuyen con alimentos específicos a la ingesta de polifenoles. Así, en España destacan la contribución de la aceituna y el aceite de oliva, mientras que en Brasil lo hace el frijol y en Francia la endivia. De manera que se puede afirmar que existen múltiples combinaciones posibles de alimentos con las que se puede alcanzar una elevada ingesta de polifenoles. Estos resultados han permitido llevar a cabo asociaciones entre dieta y salud, determinando por ejemplo en la cohorte Predimed que una mayor ingesta de polifenoles se asociaba con un menor riesgo de mortalidad. En estudios posteriores en otras cohortes se han obtenido resultados especialmente relevantes. En concreto, recientemente se ha descrito en una amplia cohorte danesa (de más de 50.000 sujetos) que las ingestas totales de flavanoides se asociaban inversamente con el riesgo de mortalidad total, cardiovascular o por cáncer (14). Este estudio ha obtenido otra conclusión especialmente relevante, como es el hecho de que para ciertas clases de polifenoles (por ejemplo, las flavonas) superar determinados niveles de ingesta resulta negativo y conlleva un aumento en el riesgo de mortalidad. Esto es algo que se había descrito previamente para algunos antioxidantes, como el beta-caroteno, sabiéndose que a altas dosis se transforman en prooxidantes. Sin embargo, este hecho no se había observado para los polifenoles, resultando especialmente relevante en un contexto como el actual donde se tiende a consumir extractos o complementos alimenticios enriquecidos en estos compuestos, sin que el consumidor sea consciente de los riesgos que esto puede implicar.

Igualmente se ha determinado la ingesta de NEPP en distintas poblaciones. Por ejemplo, un estudio comparó las ingestas de estos compuestos provenientes de frutas y verduras (al ser los alimentos que más contribuyen a la ingesta de estos) en cuatro países europeos. El resultado fue que las dietas actuales de Francia y Alemania presentan mayor ingesta de esta clase de compuestos frente a las de Holanda y España (22). Los estudios sobre ingesta de NEPP son todavía escasos, pero siguen obteniéndose nuevos resultados, como los descritos recientemente en una población anciana en España (23). A la vista de la importante contribución de los NEPP a la ingesta total de polifenoles (**Tabla 1**), es necesario continuar ampliando estos trabajos.

METABOLISMO DE POLIFENOLES

Los estudios sobre metabolismo de polifenoles se han centrado en los EPP, sobre los que existe ya un conocimiento muy importante. Brevemente, tras la ingesta de estos compuestos una parte es absorbida en el intestino delgado, pudiendo ser transformados en el enterocito a través de reacciones de fase 1 y fase 2. Posteriormente, los polifenoles pasan al hígado, donde sufren en mayor medida este tipo de reacciones y a continuación son vertidos a la circulación sistémica. Una vez allí, pueden distribuirse en tejidos y circular durante un tiempo hasta pasar finalmente al riñón y ser expulsados en la orina. No obstante, una parte de estos compuestos retorna a través de la circulación enterohepática al intestino delgado, donde junto con aquellos compuestos que no habían sido absorbidos previamente en esta parte del tubo digestivo, pasarán al colon. Allí, los polifenoles son sujetos a extensas transformaciones por parte de la microbiota. Los metabolitos generados pueden ser absorbidos, siendo transformados minoritariamente en el propio colonocito y en mayor medida en el hígado donde van a pasar a experimentar todo el proceso anteriormente descrito para los polifenoles absorbidos en el intestino delgado. Finalmente, una parte de los polifenoles será sometida a excreción fecal (24).

Por el contrario, el metabolismo de los NEPP ha sido mucho menos estudiado que el de los EPP. En este sentido, cabe plantearse dos preguntas generales: ¿los NEPP generan en su transformación metabolitos diferentes químicamente a los derivados del metabolismo de los EPP? Y, ¿existen diferencias en el proceso general de metabolismo de los NEPP respecto a los EPP?

En relación con la primera pregunta, se ha podido establecer que existen dos vías para el metabolismo de estos compuestos, como refleja la **Figura 3** (16). La primera de estas vías estaría relacionada con la liberación de partes de las estructuras de los NEPP sin que haya transformaciones químicas de las mismas. Así, las estructuras poliméricas del tipo proantocianidinas no extraíbles (NEPA) pueden depolimerizarse parcialmente, mientras que los compuestos fenólicos de bajo peso molecular asociados a la fibra pueden ser liberados de la matriz. Estos compuestos posteriormen-

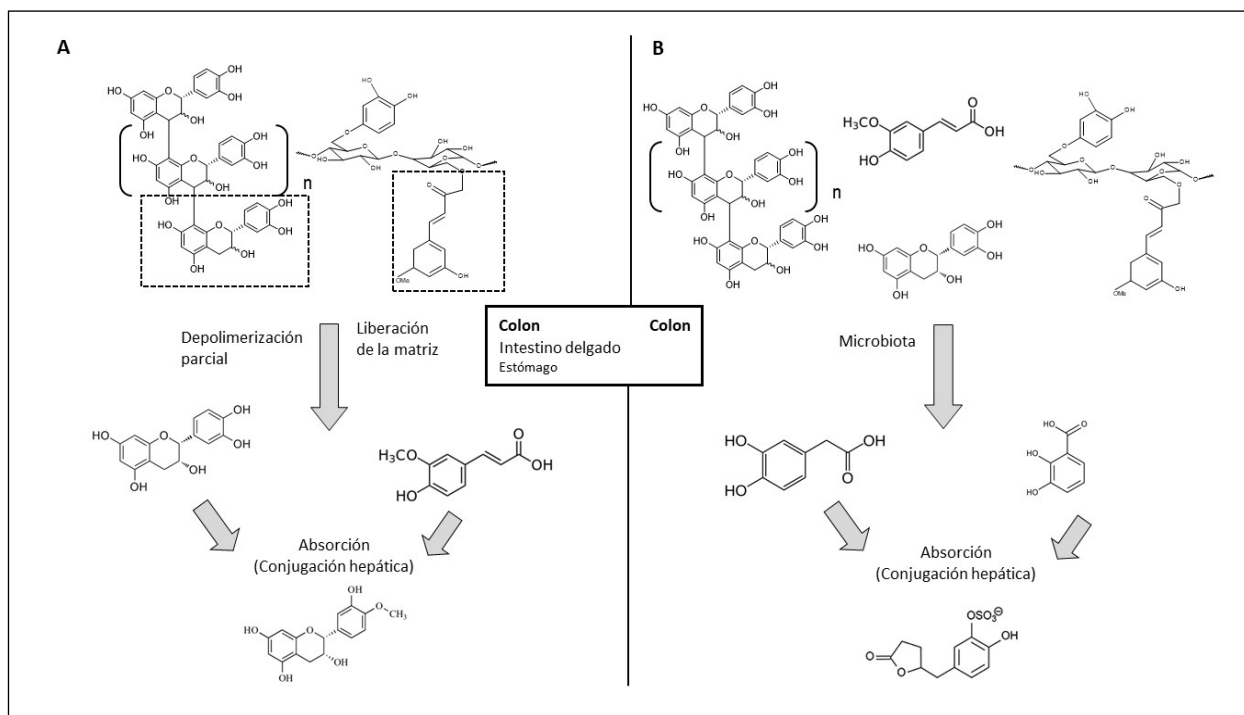


Figura 3. Vías de metabolización de los polifenoles no extraíbles: A, liberación parcial de componentes de las estructuras originales, seguida de absorción y posible conjugación hepática; B, transformación de las estructuras originales y de fragmentos liberados de las mismas por acción de la microbiota colónica, seguida de absorción y posible conjugación hepática

te son absorbidos y pueden sufrir conjugación hepática, dando lugar por ejemplo a formas metiladas de la epicatequina. Esta vía tiene lugar principalmente en el colon, que es el órgano al cual la mayoría de los NEPP llegan intactos, en menor medida en el intestino delgado y una parte muy pequeña en el estómago. Uno de los experimentos que permitió alcanzar estas conclusiones fue un ensayo preclínico con ratas suplementadas con agua, epicatequina libre o NEPA. La epicatequina libre no fue detectada en orina en el grupo control, pero sí en los otros dos grupos, como era esperable. Pero lo más destacable es que en el concentrado de NEPA el contenido en epicatequina libre era de un 0,01%, es decir, diez mil veces menos que en la epicatequina libre. Sin embargo, la señal detectada en el grupo NEPA fue cien veces inferior a la del grupo de epicatequina libre y, por tanto, cien veces superior a lo esperado. Esto indica la depolimerización parcial de los NEPA (25).

La segunda vía de transformación de los NEPP se produce cuando tanto los compuestos originales intactos como los fragmentos generados en la vía 1 llegan al colon y son sometidos a una extensa transformación por parte de la microbiota, dando lugar principalmente a ácidos fenólicos de bajo peso molecular. Estos metabolitos derivados pueden ser absorbidos y a continuación sufrir reacciones de conjugación hepática, como sería el caso de una forma sulfatada de la dihidroxifenilvalerolactona. Este proceso tiene lugar íntegramente en el colon. A modo de ejemplo, en un estudio preclínico donde las ratas fueron suplementadas con un concentrado de NEPA se detectaron una gran cantidad de metabolitos microbianos en orina en concentraciones al menos diez veces superiores a las

del grupo control (26). Cabe destacar que muchos de estos metabolitos han mostrado actividades biológicas en estudios mecanísticos. Así, los ácidos 4-hidroxifenilpropiónico, 3-hidroxifenilacético y 4-hidroxifenilacético han mostrado actividad antiinflamatoria; los ácidos 3,4-dihidroxifenilpropiónico y 3,4-dihidroxibenzoico han dado lugar a efectos en el metabolismo de la insulina; los ácidos 3,4-dihidroxifenilacético y 4-hidroxibenzoico han mostrado capacidad antioxidante y para el ácido ferúlico se ha descrito capacidad para mejorar la función vascular (27-30).

Todos los compuestos detectados, tanto en la vía 1 como en la vía 2 de los NEPP son similares a los derivados de EPP; esto tiene sentido, ya que químicamente los NEPP no son estructuras independientes, sino con diferente tamaño molecular o asociación a la matriz alimentaria respecto a los EPP. Por tanto, respecto a la primera pregunta antes planteada sobre el metabolismo de los NEPP, se puede afirmar que da lugar a estructuras similares a las generadas tras la transformación metabólica de los EPP. Queda plantearse, sin embargo, si habrá diferencias en el proceso de metabolización (etapas, duración, enzimas implicados, etc.) de los NEPP respecto al de los EPP. En este sentido, se han detectado dos diferencias, que se describen a continuación.

La primera diferencia se refiere a que los metabolitos de los NEPP presentan tiempo de absorción retardados respecto al de los derivados de los EPP. Así, en un estudio clínico en adultos sanos se realizó una suplementación con quince gramos de fibra antioxidante de uva (producto derivado de la uva rico en NEPP), a la vez que en paralelo se seguía a un grupo

control no suplementado. Entre el momento basal y las veinticuatro horas después de la ingesta (periodo en el que se fueron administrando comidas sin polifenoles) se fue evaluando la capacidad antioxidante plasmática por el método FRAP (*ferric reducing/antioxidant power assay*) como marcador indirecto de la biodisponibilidad de polifenoles. El grupo suplementado mostró un máximo de capacidad antioxidante a las ocho horas de la suplementación. Esto contrasta con el hecho conocido de que los EPP presentan un máximo de absorción entre treinta y sesenta minutos después de la ingesta, mostrando además en muchos casos un segundo pico inferior en torno a ocho horas después de la ingesta, derivado de la liberación de metabolitos colónicos. Sin embargo, como se ha indicado, en este ensayo clínico sobre NEPP fue precisamente en este tiempo más prolongado cuando se detectó el pico en la capacidad antioxidante plasmática; por tanto, la ingesta de estos compuestos contribuiría a asegurar durante períodos prolongados una circulación de metabolitos potencialmente beneficiosos (31).

La segunda diferencia entre el metabolismo de los NEPP y el de los EPP se refiere a la asociación de los primeros con la fibra y las sinergias que pueden establecerse entre ambos constituyentes de los alimentos. En un estudio de fermentación *in vitro* se comparó la formación de metabolitos microbianos de NEPP a partir de dos productos ricos en estos compuestos, uno de ellos con un 15% de fibra y el segundo con un 70% de fibra. Mientras que el primero generó menos de 15 ng metabolitos/g NEPP, el segundo dio lugar a más de 80 ng metabolitos/g NEPP. Se debe señalar que estos metabolitos no se generan por la fermentación de la fibra, por lo que esa mayor formación a mayor cantidad de fibra indica que las bacterias cuyo crecimiento es favorecido por la presencia de la fibra son a la vez bacterias capaces de transformar los NEPP (32). Al mismo tiempo, los NEPP estimulan la fermentación de la fibra (33), tratándose por tanto de una potenciación bidireccional. Un aspecto relevante es que, aunque la fibra dietética lleva siendo estudiada desde hace varias décadas y en ocasiones puede pensarse que ya se sabe todo sobre este componente alimentario, tan solo en los últimos meses se han publicado varios trabajos en revistas biomédicas muy relevantes enfatizando la importancia en salud de este constituyente (4, 34-35).

En resumen, la combinación de estudios preclínicos y clínicos ha mostrado que los NEPP dan lugar a metabolitos con la misma estructura química que los EPP. Sin embargo, presentan respecto a estos últimos una absorción retardada y una sinergia con la fibra dietética.

Aunque el mayor interés en el estudio del metabolismo de los polifenoles está evidentemente relacionado con los efectos en salud humana, recientemente un trabajo ha evaluado los metabolitos derivados de EPP y NEPP en nutrición animal, ya que de la formación de más cantidades de estos compuestos puede esperarse un mayor bienestar para el animal y efectos también en la calidad de la carne obtenida. En este estudio se suplementó a pollos con una dieta estándar, una dieta enriquecida con un 8% de orujo de uva (de-

rivado de la vinificación) que equivaldría a una alta concentración de NEPP, y un 0,1% de extracto de semilla de uva, aportando una gran cantidad de EPP. En ambos grupos se observó un incremento significativo de metabolitos fenólicos respecto al grupo control, mostrando que tanto los EPP como los NEPP son metabolizados en animales de este tipo (36).

Otros aspectos importantes en la investigación actual sobre el metabolismo de los polifenoles y sus implicaciones en salud tienen que ver con la posible interacción con el resto de la dieta, así como con la búsqueda de biomarcadores de ingesta. Por lo que se refiere al primer aspecto, hay que tener en cuenta que los polifenoles no suelen consumirse aislados, sino en el conjunto de una dieta global y en combinación con otros alimentos. Por esta razón, se planteó un ensayo preclínico en el que se evaluaron los efectos de una dieta alta en grasa y azúcar como modelo de una dieta occidentalizada en el metabolismo de los polifenoles, estudiando a cuatro grupos de animales: dieta estándar (STD), dieta alta en grasa y azúcar (HFHS), dieta estándar suplementada con extracto de semilla de uva (STD-GSE) y dieta alta en grasa y azúcar suplementada con extracto de semilla de uva (HFHS-GSE). Lo que se observó al evaluar las principales familias de metabolitos derivados de la fermentación colónica de polifenoles fue que en los grupos STD y HFHS los niveles de estos compuestos eran muy bajos y no se observaban diferencias entre las dietas, como era esperable. En el caso de la dieta STD-GSE se observó un aumento significativo de ácidos fenilvaléricos, fenilpropiónicos, fenilacéticos y cinámicos, igualmente tal y como era esperable. Pero el resultado más destacable es que en el grupo HFHS-GSE hubo un descenso drástico de los metabolitos derivados de polifenoles en comparación con el grupo STD-GSE. Es decir, que existía algo en estos animales que bloqueaba la formación de los metabolitos (37). Dado que se ha descrito que las dietas altas en grasa y azúcares alteran la microbiota colónica, por ejemplo aumentando las proporciones de enterobacterias y de *Escherichia coli* (38), estas modificaciones en la microbiota podrían estar relacionadas con los efectos observados en el metabolismo, ya que impedirían que se generaran los metabolitos fenólicos. Por tanto, no resultaría útil desde un punto de vista de salud seguir una dieta desequilibrada que puntualmente se enriqueciera con polifenoles, ya que estos no serían metabolizados adecuadamente.

Finalmente, resulta muy relevante la búsqueda de marcadores de ingesta de polifenoles, donde la determinación de metabolitos específicos puede resultar muy útil. En este sentido, cabe destacar que los estudios en nutrición siguen basándose en gran medida en encuestas nutricionales, es decir, valores de ingesta auto reportados por el individuo con todas las limitaciones que esto implica. En la búsqueda de biomarcadores de ingesta validados se ha concluido que diversos metabolitos de polifenoles podrían ser empleados como biomarcadores de ingesta. Sin embargo, en otros existen variaciones interindividuales que no permiten su aplicación a una población general; posteriormente se comentarán estas variaciones interindividuales.

EFFECTOS CARDIOMETABÓLICOS DE POLIFENOLES

Finalmente, con relación a los efectos en salud de los polifenoles cabe detenerse específicamente en los NEPP por haber sido mucho menos estudiados, ya que sobre los efectos de los EPP existe una amplia evidencia (12, 13). Los NEPP, tras experimentar el proceso de metabolización anteriormente explicado, pueden dar lugar a dos clases de efectos: locales y sistémicos. Los efectos locales pueden tener lugar en las capas superiores del tubo digestivo, donde pueden ejercer dar su capacidad antioxidante o sus propiedades de inhibición de enzimas digestivas. Posteriormente, en el colon pueden modular la actividad de la microbiota intestinal, regular la integridad de la barrera intestinal o presentar distintos mecanismos con actividad anticancerígena (39-41). No obstante, en el contexto de este artículo resulta pertinente centrarse en los efectos sistémicos de los NEPP.

Brevemente, y por situar los estudios que se han realizado sobre los efectos en salud de los NEPP en un contexto más amplio, se debe señalar que los ensayos clínicos nutricionales presentan varios aspectos específicos en comparación con los ensayos clínicos con medicamentos. Estas diferencias (ausencia del placebo, diversidad de fuentes del compuesto estudiado, combinación de múltiples compuestos en la matriz, estado de salud de los sujetos, etc.) se muestran en la **Tabla 2** y deben ser tenidas en cuenta al ponderar los diseños y resultados de ensayos clínicos nutricionales.

Un producto que ha sido extensamente empleado como caso de estudio en la investigación sobre los efectos en salud de los NEPP es el orujo de uva. Se trata del subproducto obtenido en la elaboración del vino tinto y se caracteriza por un contenido muy elevado en NEPP (superior al 20%) así como por un contenido muy alto en fibra dietética insoluble (superior al 60%); de hecho, gran parte de los NEPP forman parte de esta fibra dietética. En un ensayo clínico llevado a cabo en sujetos normo- e hipercoleste-

rolémicos con objeto de evaluar los efectos cardioprotectores del orujo de uva, los voluntarios fueron repartidos entre un grupo control y un grupo suplementado con 7,5 g/día de este producto durante 6 semanas (42). Tras este periodo, ni en el grupo control ni en los sujetos suplementados normocolesterolémicos se produjeron cambios significativos en parámetros de riesgo cardiovascular. Mientras que en el grupo suplementado los sujetos hipercolesterolémicos mostraron descensos significativos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos plasmáticos. Resulta destacable que estas modificaciones se alcanzaron con una cantidad de producto que correspondiente a un enfoque nutricional, es decir, fácilmente incorporable a una dieta habitual como ingrediente en diversos alimentos. En este ensayo se observó también un descenso significativo de la tensión arterial, sistólica y diastólica. Tanto en la modificación lipídica como en la de la tensión arterial, los efectos observados fueron superiores a los descritos previamente para polifenoles y fibra por separado, lo que podría estar asociado a la sinergia que se puede dar entre ambos constituyentes.

Por otro lado, en la evaluación de los efectos potencialmente beneficiosos de los NEPP resulta relevante comparar la contribución específica de estos compuestos frente a la de los EPP. Un ensayo preclínico reciente (43) empleó como modelo la flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa* L.), un producto que se usa tradicionalmente en México para preparar infusiones. Los cálices con los que se prepara la infusión tienen un mayor contenido en EPP (1,4%) en comparación con el residuo que queda tras preparar la infusión (0,7%). Por el contrario, este residuo presenta un contenido en NEPP (1,3%) superior al de los cálices (0,7%). Por esta razón, se planteó un estudio con cuatro grupos de animales: dieta estándar (STD), dieta alta en grasa y alta en fructosa (HFHFr), dieta alta en grasa y alta en fructosa enriquecida con cálices de Jamaica (HFHr-CAL) y dieta alta en grasa y alta en fructosa enriquecida con el residuo de la decocción (HFHr-RES). Mientras que la dieta HFHFr-CAL pretendía evaluar los efectos de una suplementación con EPP, la dieta HFHFr-

Tabla 2.- Resumen de las diferencias existentes entre ensayos clínicos con medicamentos y ensayos clínicos nutricionales en distintas poblaciones

Ensayos clínicos con medicamentos	Ensayos clínicos nutricionales
Facilidad para disponer de un placebo	Dificultad para disponer de un placebo
El producto suministrado (medicamento) contiene un principio activo o un número limitado de los mismos	El producto suministrado (alimentos) contiene una gran cantidad de compuestos
El sujeto no consume ese principio activo fuera del ensayo clínico	El sujeto puede haber consumido ese producto fuera del ensayo clínico
Generalmente en sujetos enfermos, dada la finalidad terapéutica de los ensayos	Generalmente en sujetos sanos, dada la finalidad preventiva de los ensayos

RES pretendía explorar aquellos asociados a una suplementación con NEPP. Ambos componentes dieron lugar a diversos efectos beneficiosos por ejemplo en la glucosa sanguínea, con un descenso significativo de los valores de glucosa alterados por la dieta HFHFr; en concreto, tanto los animales con la dieta HFHFr-CAL como los de la dieta HFHFr-RES volvieron a valores de glucosa similares a los de la dieta STD. Estos resultados muestran el potencial en salud de los NEPP a pesar de ser mucho menos estudiados que los EPP. De hecho, ambas clases de compuestos mostraron también efectos significativamente beneficiosos en relación con otros parámetros como son el peso corporal total, el peso del tejido adiposo mesentérico, la insulina plasmática, los niveles de triglicéridos en plasma y adipocitos (concomitantes con un aumento de estos compuestos en heces) y el tamaño de los adipocitos.

Recientemente, se ha abordado el potencial de los NEPP en la regulación del metabolismo glucídico. Así, se llevó a cabo un ensayo clínico en sujetos que presentaban al menos dos factores del síndrome metabólico (44). En un ensayo aleatorizado y cruzado, un total de 50 sujetos fue dividido en dos grupos que comenzaron el estudio o bien recibiendo el orujo de uva (8 g/día) o bien participando en una fase control (se han comentado ya las dificultades para encontrar placebos adecuados en los ensayos clínicos nutricionales, lo que hace que en ocasiones solo sea posible una fase de control en la que los sujetos no reciben ninguna suplementación, pero al estar expuestos al mismo seguimiento que los sujetos suplementados, pueden llevar a cabo los cambios inconscientes en hábitos de vida que se producen por participar en un ensayo clínico). Tras finalizar esta primera fase de seis semanas de duración, se efectuó un periodo de lavado de cuatro semanas y los sujetos participaron después durante otras seis semanas en la fase de suplementación/control. Al inicio y final de cada una de las etapas se recogieron muestras de sangre, orina y heces. El resultado más relevante de este ensayo fue que la suplementación con orujo de uva a dosis nutricionales produjo un efecto beneficioso en la regulación del metabolismo de la insulina, dando lugar a un descenso significativo en el índice HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) a la vez que un aumento significativo en el índice QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*). Estos resultados son relevantes teniendo en cuenta que los sujetos participantes en el estudio presentaban varios factores de síndrome metabólico, así como que la resistencia a la acción de la insulina es uno de los parámetros subyacentes en este síndrome. Se han descrito diversos mecanismos por los que los polifenoles regulan el metabolismo de la insulina, tales como un aumento de la captura de glucosa, la modulación de la vía de señalización de la insulina, un aumento de la secreción de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y de su vida media o el bloqueo de DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) (45). Sin embargo, cabe señalar que en este ensayo clínico (al igual que se ha observado en otros con polifenoles) aproximadamente la mitad de los sujetos respondieron al tratamiento, dando lugar a la mejora en la sensibilidad a la insulina, mientras que la otra mitad eran sujetos no respondedores. Actualmente, uno de los campos en los que se desarrolla la investigación sobre los polifenoles es precisamente intentar averiguar qué factores

influyen para que ciertos sujetos respondan o no a la acción de estos compuestos; así, se han podido identificar distintos metabotipos (perfiles de metabolitos circulantes generados tras la ingesta de alimentos ricos en polifenoles) que se asociarían con la capacidad de los polifenoles para generar o no ciertos cambios metabólicos (46).

Finalmente, cabe destacar que otro campo en el que actualmente se vienen desarrollando investigaciones con relación a los efectos de los polifenoles en salud es su posible capacidad para regular las alteraciones generadas en el estado postprandial. Así, se ha descrito que los drásticos aumentos de glicemia y trigliceridemia en sujetos diabéticos constituyen un factor independiente de riesgo cardiovascular (47-48). En la actualidad, diversos ensayos clínicos han evaluado la capacidad de los polifenoles, principalmente los EPP, para regular la glicemia postprandial (49-50) y se están desarrollando diversos ensayos para determinar el posible efecto específico de los NEPP, a través de sus metabolitos de circulación prolongada.

CONCLUSIONES

Como se ha mostrado a lo largo del artículo, existe ya una evidencia científica acumulada en relación con los efectos beneficiosos asociados a la ingesta de polifenoles de la dieta. Sin embargo, existen distintos aspectos todavía abiertos y en los que será necesario profundizar en los próximos años:

- Realizar una aproximación completa a estos compuestos que considere tanto la contribución de los EPP como la de los NEPP, mucho menos estudiados hasta el momento. Especialmente, teniendo en cuenta que se ha demostrado que los NEPP presentan un contenido relevante en alimentos comunes, son metabolizados al menos parcialmente y su ingesta se asocia a la mejora en diversos parámetros de riesgo cardiometabólico.

- Identificar la microbiota responsable de las transformaciones de los polifenoles. A pesar de que en este campo ha habido avances importantes en los últimos años, pudiendo identificar algunas bacterias responsables de la transformación de polifenoles específicos, en general los conocimientos en este punto siguen siendo muy limitados.

- Desarrollar marcadores de ingesta validados y relativamente sencillos de determinar, preferentemente para las distintas clases de polifenoles o incluso para polifenoles específicos. Aunque ya ha habido avances en este sentido, completar este proceso sería un paso muy importante, permitiendo desarrollar ensayos clínicos mucho más robustos en lo que se refiere a la verificación del cumplimiento de las instrucciones dadas.

- Plantear, siempre que sea posible, un enfoque de dieta global, considerando las interacciones que los polifenoles pueden establecer con otros componentes del mismo alimento y con el conjunto de los alimentos de la dieta.

- Avanzar en el estudio de las diferencias interindividuales que se encuentran en los ensayos clínicos con polifenoles, es decir, entre sujetos respondedores y no respondedores. Para ello, se deben explorar posibles factores subyacentes en los sujetos, tales como la microbiota basal o modificaciones epigenéticas.

- Establecer, tras la superación de todas las limitaciones anteriores, recomendaciones de salud pública sobre la ingesta recomendada de polifenoles, que puedan trasladarse al conjunto de la población o a grupos poblacionales específicos. En definitiva, el objetivo final de las investigaciones sobre polifenoles de la dieta debe ser que estas lleguen a tener una traslación clara a la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
- Key TJ, Allen NE, Spencer EA et al. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-868.
- Feigin VL, Roth JA, Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016; 15: 913-924.
- GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019; 393: 1958-1972.
- Willett W, Rockström J, Loken B et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447-492.
- McKenzie GG, Delfino JM, Keen CL et al. Dimeric procyanidins are inhibitors of NF-Kb-DNA binding. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(9): 1252-1262.
- Schaffer S, Halliwell B. Do polyphenols enter the brain and does it matter? : some theoretical and practical considerations. *Genes Nutr* 2012; 7: 99-109.
- Rodríguez-Ramiro I, Ramos S, Bravo L et al. Procyranidin B2 induces Nrf2 translocation and glutathione S-transferase P1 expression via ERKs and p38-MAPK pathways and protect human colonic cells against oxidative stress. *Eur J Nutr* 2012; 51: 881-892.
- Gobert M, Rémond D, Loonis M et al. Fruits, vegetables and their polyphenols protect dietary lipids from oxidation during gastric digestion. *Food Function* 2014; 5: 2166-2174.
- Boto-Ordóñez M, Urpi-Sarda M, Queipo-Ortuño MI et al. High levels of Bifidobacteria are associated with increased levels of anthocyanin microbial metabolites: a randomized clinical trial. *Food Function* 2014; 5: 1932-1938.
- Shi Y, Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr* 2016; 115: 800-806.
- Serino A, Salazar G. Protective role of polyphenols against vascular inflammation, aging and cardiovascular disease. *Nutrients* 2019; 11(1): 53.
- Van Dam RM, Naidoo N, Landberg R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings. *Curr Op Lipidol* 2013; 24: 25-33.
- Bondonno NP, Dalgaard F, Kyro C et al. Flavonoid intake is associated with lower mortality in the Danish Diet Cancer and Health Cohort. *Nat Commun* 2019; 10: 3651.
- Squilaro C, Schettino C, Sampaolo S. Adult-onset brain tumors and neurodegeneration: are polyphenols protective?. *J Cell Physiol* 2018; 233: 3955-3967.
- Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutr Res Rev* 2013; 26: 118-129.
- Pérez-Jiménez J, Arranz S, Saura-Calixto F. Proanthocyanidin content in foods is largely underestimated in the literature data: an approach to quantification of missing proanthocyanidins. *Food Res Int* 2009; 42: 1381-1388.
- Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database* 2010; 1-9.
- Pérez-Jiménez J, Fezeu L, Touvier M et al. Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1220-1228.
- Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón, Pérez-Jiménez J et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 953-959.
- Nascimento-Souza A, Gontijo de Paiva P, Pérez-Jiménez J . Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in elderly of Viçosa, Brazil: a population-based study. *Eur J Nutr* 2018; 57: 617-627.
- Pérez-Jiménez J, Saura-Calixto F. Macromolecular antioxidants or non-extractable polyphenols in fruit and vegetables: intake in four European countries. *Food Res Intl* 2015; 74: 315-323.
- Goñi I, Hernández-Galio A. Intake of nutrient and non-nutrient dietary antioxidants: contribution of macromolecular antioxidant polyphenols in an elderly mediterranean population. *Nutrients* 2019; 11(9): 2165.
- Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1415-1422.
- Touriño S, Pérez-Jiménez J, Mateos-Martín M.L et al. Metabolites in contact with the rat digestive tract after ingestion of a phenolic-rich dietary fiber matrix. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 5955-5963.
- Mateos-Martín ML, Pérez-Jiménez J, Fuguet E et al. Non-extractable proanthocyanidins from grape are a source of bioavailable (epi)catechin and derived metabolites in rats. *Br J Nutr* 2012; 108: 290-297.
- Larrosa M, Luceri C, Vivilo E et al. Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models. *Molec Nutr Food Res* 2009; 53: 1044-1054.
- Scazzocchio B, Varí R, Filesi C et al. Protocatechuic acid activates key components of insulin signaling pathway mimicking insulin activity. *Molec Nutr Food Res* 2015; 59: 1472-1481.
- Sánchez-Patán, Chioua M, Garrido I et al. Synthe-

- sis, analytical features, and biological relevance of 5-(3',4'-Dihydroxyphenyl)- γ -valerolactone, a microbial metabolite derived from the catabolism of dietary flavan-3-ols. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 7083-7091.
30. Rodríguez-Mateos A, Feliciano RP, Boeres A et al. Cranberry (poly)phenol metabolites correlate with improvements in vascular function: a double-blind, randomized, controlled, dose-response, crossover study. *Molec Nutr Food Res* 2016; 60: 2130-2140.
 31. Pérez-Jiménez J, Serrano J, Tabernero M et al. Bioavailability of phenolic antioxidants associated with dietary fiber: plasma antioxidant capacity after acute and long-term intake in humans. *Plant Foods Human Nutr* 2009; 64: 102-107.
 32. Saura-Calixto F, Pérez-Jiménez J, Touriño S et al. Proanthocyanidin metabolites associated with dietary fibre from in vitro colonic fermentation and proanthocyanidin metabolites in human plasma. *Molec Nutr Food Res* 2010; 54: 939-946.
 33. Grabber JH, Ress D, Ralph J. Identifying new lignin bioengineering targets: impact of epicatechin, quercetin glycoside, and gallate derivatives on the lignification and fermentation of maize cell walls. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 5152-5160.
 34. Rubin R. High-fiber diet might protect against range of conditions. *JAMA* 2019; 321: 1653-1655.
 35. Reynolds A, Mann J, Cummings J et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434-445.
 36. Muñoz-González I, Chamorro S, Pérez-Jiménez J et al. Phenolic metabolites in plasma and thigh meat of chickens supplemented with grape byproducts. *J Agric Food Chem* 2019; 67: 4463-4471.
 37. Molinar-Toribio E, Fuguet E, Ramos-Romero S et al. A high-fat high-sucrose diet affects the long-term metabolic fate of grape proanthocyanidins in rats. *Eur J Nutr* 2018; 57: 339-349.
 38. Ramos-Romero S, Molinar-Toribio E, Gómez L et al. Effect of d-fagomine on excreted enterobacteria and weight gain in rats fed a high-fat high-sucrose diet. *Obesity* 2014; 22: 976-979.
 39. Lizárraga D, Vinardell MP, Noé V. A Lyophilized red grape pomace containing proanthocyanidin-rich dietary fiber induces genetic and metabolic alterations in colon mucosa of female C57Bl/6J mice. *J Nutr* 2011; 141: 1597-1604.
 40. López-Oliva ME, Pozuelo MJ, Rotger R et al. Grape antioxidant dietary fibre prevents mitochondrial apoptotic pathways by enhancing Bcl-2 and Bcl-xL expression and minimising oxidative stress in rat distal colonic mucosa. *Br J Nutr* 2013; 109: 4-16.
 41. Sánchez-Tena S, Lizárraga D, Miranda A et al. Grape antioxidant dietary fiber inhibits intestinal polyposis in ApcMin/+ mice: relation to cell cycle and immune response. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1881-1888.
 42. Pérez-Jiménez J, Serrano J, Tabernero M et al. Effects of grape antioxidant dietary fiber on cardiovascular disease risk factors. *Nutr* 2008; 24: 646-653.
 43. Amaya-Cruz D, Pérez-Ramírez I, Pérez-Jiménez J et al. Comparison of the bioactive potential of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) calyx and its by-product: phenolic characterization by UPLC-QTOF MSE and their anti-obesity effect *in vivo*. *Food Res Int* 2019; 126: 108589.
 44. Martínez-Maqueda D, Zapatera B, Gallego-Narbón A et al. A 6-weeks supplementation with grape pomace to subjects at cardiometabolic risk ameliorates insulin sensitivity, without affecting other metabolic syndrome markers. *Food Funct* 2018; 9(11): 6010-6019.
 45. Ávila JAD, García JR, Aguilar GAG et al. The antidiabetic mechanisms of polyphenols related to increased glucagon-like peptide-1 (GLP1) and insulin signaling. *Molecules* 2017; 22: 903.
 46. Selma MV, González-Sarrías A, Salas-Salvado J et al. The gut microbiota metabolism of pomegranate or walnut ellagitannins yields two urolithin-metabotypes that correlate with cardiometabolic risk biomarkers: comparison between normoweight, overweight-obesity and metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2018; 37: 897-905.
 47. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298(3): 309-316.
 48. Jiang J, Zhao L, Lin L et al. Postprandial blood glucose outweighs fasting blood glucose and HbA1c in screening coronary heart disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14212.
 49. Törrönen R, Sarkkinen E, Niskanen T et al. Postprandial glucose, insulin and glucagon-like peptide 1 responses to sucrose ingested with berries in healthy subjects. *Br J Nutr* 2012; 107(10): 1445-1451.
 50. Castro-Acosta MI, Smith L, Miller LJ et al. Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial blood glucose, insulin and incretin concentration. *J Nutr Biochem* 2016; 38: 154-161.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

La autora de este artículo es co-inventora de la patente WO 2017013299 A1, destinada a la obtención de ingredientes ricos en polifenoles no extraíbles

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez-Jiménez J.

Polifenoles de la dieta y enfermedades cardiometabólicas

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 298-307

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev11

índice

ANALES RANM
Nº 136

136-01

MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández et al	7
ANTOLOGÍA BIOGRÁFICA DE MÉDICOS ESPAÑOLES DEL SIGLO XX BIOGRAPHICAL ANTHOLOGY OF SPANISH DOCTORS OF THE 20TH CENTURY Manuel Díaz-Rubio	9
DICCIONARIO BIOGRÁFICO HISTÓRICO DE DENTISTAS HISTORICAL BIOGRAPHICAL DICTIONARY OF DENTISTS F. Javier Sanz Serrulla	10
SOBRETUDO, NO HAGAS DAÑO FIRST, DO NOT HARM Vicente Calatayud Maldonado	11
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO IIIA: EL NUEVO PAPEL DE LA QUIMIO-INMUNOTERAPIA NEOADJUVANT THERAPY IN LUNG CANCER STAGE IIIA: THE NEW ROLE OF CHEMO-IMMUNOTHERAPY Mariano Provencio Pulla	17
LA CARGA DEL CÁNCER EN ESPAÑA: SITUACIÓN EN 2019 CANCER IN SPAIN: SITUATION IN 2019 Eduardo Díaz-Rubio	25
LA RADIÓNICA Y LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES CON DATOS RETROSPECTIVOS RADIOMICS AND IMAGING BIOMARKERS IN OBSERVATIONAL CLINICAL STUDIES WITH RETROSPECTIVE DATA Luis Martí-Bonmatí	34
PERSPECTIVAS RECIENTES EN LA PRÁCTICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) RECENT PERSPECTIVES IN THE PRACTICE OF HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION (PHT). José María Fernández-Rañada de la Gándara	43
LA TRANSFORMACIÓN DE LA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA THE TRANSFORMATION OF THE SCIENTIFIC PUBLICATION Julio Mayol Martínez	49
HISTORIA DE LAS PRIMERAS LARINGECTOMÍAS HISTORY OF FIRST LARYNGECTOMIES Joaquín Poch Broto et al	54
MEMORIA DE SECRETARÍA DEL AÑO 2018 2018 ANNUAL REPORT FROM THE SECRETARY GENERAL Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	65

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2018 PRIZE AWARDING CEREMONY FOR THE ACADEMIC YEAR 2018 Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	70
¿QUÉ ES LA OFTALMOLOGÍA?. GÉNESIS DE UNA ESPECIALIDAD WHAT IS OPHTHALMOLOGY? GENESIS OF A SPECIALTY Julián García Sánchez	72
LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, IMPARTIDA EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESION Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	77
LA CONTRIBUCIÓN DEL SEGURO SANITARIO PRIVADO A LA CREACIÓN, MANTENIMIENTO Y FUTURO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA: EL LIDERAZGO MÉDICO THE CONTRIBUTION OF THE PRIVATE HEALTH INSURANCE TO THE CREATION, MAINTENANCE AND FUTURE OF THE NATIONAL HEALTH SYSTEM OF SPAIN: THE MEDICAL LEADERSHIP Francisco Ivorra Miralles	81
NORMAS DE PUBLICACIÓN	88

136-02

INTEGRATED DIAGNOSIS (RADIOLOGY, PATHOLOGY AND GENETICS): EARLY EXPERIENCE DIAGNÓSTICO INTEGRADO (RADIOLOGÍA, PATOLOGÍA Y GENÉTICA): EXPERIENCIA TEMPRANA Pablo Ros	99
LOS RIESGOS DE SER MADRE EN EL SIGLO XXI THE RISKS OF BEING A MOTHER IN THE 21ST CENTURY José Antonio Clavero Núñez	103
IMPLICACIONES SOCIALES Y SANITARIAS DE LA OBESIDAD MÓRBIDA SOCIAL AND HEALTH IMPLICATIONS OF MORBID OBESITY Santiago Tamames Gómez	108
UN PRESIDENTE DE LA RANM QUE VINO DE UN PUEBLO A RANM PRESIDENT WHO CAME FROM A SMALL VILLAGE Pedro Sánchez García	113

SOBRE CREATIVIDAD ABOUT CREATIVITY Francisco José Rubia Vila	118
INGENIERÍA TISULAR, UNIVERSIDAD Y SISTEMA DE SALUD. HISTORIA DE UNA EXPERIENCIA TISSUE ENGINEERING, UNIVERSITY AND HEALTH SYSTEM. HISTORY OF AN EXPERIENCE Antonio Campos	124
ES LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA APICAL LA EVOLUCIÓN DE UN INFARTO DE MIOCARDIO SIN LESIONES CORONARIAS OBSTRUCTIVAS (MINOCA)? IS THE APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY THE EVOLUTION OF A MYOCARDIAL INFARCTION AND NON OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES (MINOCA)? José Ramón de Berrazueta Fernández	131
EL FOTÓN EN LA REVOLUCIÓN DE LA MEDICINA DEL SIGLO XXI THE PHOTON IN THE REVOLUTION OF MEDICINE OF THE 21ST CENTURY José Miguel López-Higuera	145
ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA II. VENTRÍCULOS ARTIFICIALES MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT II-ARTIFICIAL VENTRICLES Gabriel Téllez de Peralta	158
CISTINOSIS INFANTIL CHILD CYSTINOSIS Enrique Casado de Frías	167
GASPAR CASAL EN LA MEDICINA ESPAÑOLA DEL SIGLO XVIII GASPAR CASAL IN 18TH CENTURY SPANISH MEDICINE Javier Sanz Serrulla	172
HISTORIA CONTEXTUALIZADA DE LA REAL ACADEMIA MÉDICA MATRITENSE CONTEXTUALIZED HISTORY OF THE REAL ACADEMIA MÉDICA MATRITENSE Francisco González de Posada	179
DISCERNIMIENTO SOBRE SALUD Y LAS CONSTITUCIONES DE ESPAÑA (1812 – 1978) ASSESSMENT ABOUT HEALTH AND CONSTITUTIONS LAWS IN SPAIN (1812 – 1978) Francisco Calbo Torrecillas	189
EL RELOJ BIOLÓGICO, LA HORA DE LA CENA Y LA SIESTA EN ESPAÑA. SU IMPACTO EN LA LONGEVIDAD THE BIOLOGICAL CLOCK, THE DINNER HOUR AND THE NAP IN SPAIN. ITS IMPACT ON LONGEVITY Arturo Fernández-Cruz Pérez; Rafael Gabriel Sánchez	201
LA IDENTIDAD Y LA CONVIVENCIALIDAD EN LAS CREENCIAS, LAS IDEOLOGÍAS Y LOS FANATISMOS IDENTITY AND CONVIVENCIALITY IN BELIEFS, IDEOLOGIES AND FANATISMS Antonio Campos	206
PASEOS POR LA HISTORIA DE LA MEDICINA EN MADRID WALKING THE HISTORY OF MEDICINE IN MADRID Fernando López-Ríos Fernández; Fernando López-Ríos Moreno	211
FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA PEDIATRIC PHARMACOLOGY M ^a Asunción Peiré García	218
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	224

136-03

LOS CORONAVIRUS CORONAVIRUSES Carmen Maroto Vela; Gonzalo Piédrola Angulo	235
LA EDAD DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO DONOR AGE IN LIVER TRANSPLANTATION Carlos Jiménez Romero et al	239
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA POSTRASPLANTE POSTTRANSPLANTATION METABOLIC BONE DISEASE Federico Hawkins Carranza et al	249
NUEVOS PARADIGMAS Y PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA EN ESPAÑA NEW PARADIGMS AND PERSPECTIVES IN CANCER RESEARCH IN SPAIN Santiago Ramón y Cajal Agüeras	256
LA VISIÓN CROMÁTICA CHROMATIC VISION Julián García Sánchez	262
LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN OFTALMOLOGÍA OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ON OPHTHALMOLOGY Herbert Stern Diaz	268
ABUSOS Y MALOS TRATOS A LAS PERSONAS MAYORES ELDER ABUSE AND MISTREATMENT José Manuel Ribera Casado; Montserrat Lázaro del Nogal	275
LA EVIDENCIA EN HUMANOS DE LA TRANSFERENCIA ONTOGÉNICA DEL YUNQUE AL OÍDO MEDIO THE EVIDENCE IN HUMANS OF ONTOGENIC TRANSFER OF THE INCUS TO THE MIDDLE EAR José Francisco Rodríguez Vázquez	283
PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO INTEGRAL PREVENTION OF CERVICAL CANCER Vidart JA.; Cortés J.	287
ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN LA ENFERMEDAD, EN EL DESARROLLO Y EN LA EVOLUCIÓN: PROYECTO NUCLEOMA ORGANIZATION OF CHROMATIN IN DISEASES, DEVELOPMENT, AND EVOLUTION: NUCLEOME 4D PROJECT José Miguel García Sagredo	292
POTENCIAL DE LOS POLIFENOLES DE LA DIETA (EXTRAÍBLES Y NO EXTRAÍBLES) EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS POTENTIAL OF DIETARY EXTRACTABLE AND NON-EXTRACTABLE POLYPHENOLS IN THE PREVENTION OF CARDIOEMTAOBLIC DISEASES Jara Pérez Jiménez	298
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	312

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: an. ranm) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la Real Academia Nacional de Medicina de España, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa y otra versión on-line (www.analesranm.es).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

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

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/ Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá en-

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales, con una introducción y unas conclusiones. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos. La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CASOS CLÍNICOS

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

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto en-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

viado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista. Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).
- Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

- Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

- Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos
- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver.
- Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.
- Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor correspondiente está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Go-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

bierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.
- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores. En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar:

- Que contiene la lista de palabras clave
- Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes
- Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía.
- Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color.
- Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical.
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa.
- Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet.
- Realizar las declaraciones de conflicto de intereses.
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía.
- Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

