

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2020** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 137 (01)

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01



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*

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 Berrazuela Fernández · *Cardiología*

Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*

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)

© 2020. 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

DTM
ICCIONARIO
DE
ÉRMINOS
ÉDICOS

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

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN INTRODUCTION Ana Villegas Martínez | 7 |
| ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CURRENT STATUS OF CAR-T CELL TREATMENT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA A. Urbano-Ispizua | 8 |
| ASISTENCIA MECÁNICA RESPIRATORIA. ECMO. VENTILACIÓN LÍQUIDA MECHANICAL RESPIRATORY SUPPORT. ECMO. LIQUID VENTILATION Gabriel Téllez de Peralta | 10 |
| NEUROPLASTICIDAD CROSMODAL TÁCTIL: ¿PODRÍA UN CIEGO "VER" MEDIANTE EL TACTO? TACTILE CROSMODAL NEUROPLASTICITY: COULD A BLIND 'SEE' THROUGH TOUCH? Tomás Ortiz Alonso | 22 |
| LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB): LA CURACIÓN COMO OBJETIVO DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL) José María Fernández-Rañada de la Gándara | 27 |
| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ERITROCITOSIS. HEMOGLOBINAS CON ALTA AFINIDAD POR EL OXÍGENO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ERYTHROCYTOSIS. HEMOGLOBINS WITH HIGH OXYGEN AFFINITY Ana Villegas Martínez, Ataulfo González Fernández, Paloma Roperoca et al | 35 |
| DECADENCIA DEL ARTE CLÍNICO Y AUGE DE LA MEDICINA <i>HIGH-TECH</i> DECLINE OF CLINICAL ART AND HIGH-TECH MEDICINE BOOM José Antonio Rodríguez Montes | 44 |
| TERAGNOSIS EN MEDICINA NUCLEAR THERANOSTICS IN NUCLEAR MEDICINE José Luis Carreras Delgado, Alba M. Blanes García, Cristina G. Wakfie-Corieh et al | 54 |
| RELACIÓN AUDIO-RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS AUDIOMETRIC-RADIOLOGIC CORRELATION IN PATIENTS WITH OTOSCLEROSIS Anca Oprisan, Nicolás Albertz, Juan Delgado-Moraleda et al | 60 |
| POTENCIAL CONTRIBUCIÓN DEL MIOCARDIO HIBERNADO AL COMPORTAMIENTO MECÁNICO VENTRICULAR EN LA ENFERMEDAD CORONARIA RESIDUAL POST-INTERVENCIONISMO. EXPERIENCIA PILOTO APLICANDO ANÁLISIS DE FASE POR TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO GATILLADA (GATED-SPECT) POTENTIAL CONTRIBUTION OF HIBERNATED MYOCARDIUM TO VENTRICULAR MECHANICAL DYSSYNCHRONY IN RESIDUAL CORONARY STENOSIS AFTER PERCUTANEOUS INTERVENTION. A PILOT STUDY APPLYING GATED SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY (GATED-SPECT) PHASE ANALYSIS Federico Ferrando-Castagnetto, María Pedrera Canal, Carlos Real et al | 65 |
| APLICACIONES DEL RECUBRIMIENTO CONJUNTIVAL MEDIANTE COLGAJO DE GUNDERSEN. A PROPÓSITO DE 2 CASOS APPLICATIONS OF THE CONJUNCTIVAL COVERING USING A GUNDERSEN FLAP. ABOUT 2 CASES Ricardo A. Díaz-Céspedes, Álvaro Olate-Pérez, Anca Oprisan et al | 73 |
| ACTUALIZACIÓN EN VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT: AN UPDATE Elisabet Sánchez García; Beatriz Montero Errasquin; Alfonso Cruz-Jentoft | 77 |
| NORMAS DE PUBLICACIÓN | 84 |

Estimado lector.

Hace dos años comenzamos a renovar nuestra revista de Anales de la Real Academia Nacional de Medicina teniendo entre uno de sus objetivos ofrecer un diseño más moderno y actual. Así mismo se creó un consejo de redacción y se renovaron las normas de publicación homologándolas a las de otras revistas medicas de primer nivel. Los resultados obtenidos han permitido conseguir una revista dinamica, de calidad y atractiva, que ha obtenido la aprobación de varios indices de publicación de calidad.

En la actualidad entramos en una segunda y nueva etapa, en la cual queremos darle un mayor contenido científico incorporando editoriales, artículos de docencia, casos clínicos y artículos originales de investigación. Para conseguir este fin, con un abanico de contenidos más amplio e interesante así como una mayor difusión, pretendemos incorporar articulos de autores, destacados profesionales en diferentes especialidades. El objetivo es enriquecer la revista y convertirla en un referente de la literatura medica.

El proyecto es ambicioso pero con la ayuda de todos los Sres. Académicos vamos a conseguir una revista de un alto valor científico y docente. Queremos agradecer a todos los autores de este número su esfuerzo en estos momentos tan difíciles y tristes que estamos viviendo. A pesar de esta situación han tenido el ánimo de seguir luchando, como lo vamos a tener todos dentro de nuestra Real Academia Nacional de Medicina de España para superar esta enfermedad y volver a la situación normal.

Queremos agradecer en primer lugar al Prof Eduardo Diaz-Rubio, Director Científico de esta revista e impulsor de este proyecto de cambio, por su ayuda y consejos en la realización del primer número de Anales 2020, así como también a la editorial, ARP Producciones, y a Luis Aróstegui por su implicación, así como al resto del personal que ha colaborado en la edición de este primer volumen del año 2020.

Muchas gracias.

Ana Villegas

Editora Jefe de Anales de la RANM

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

CURRENT STATUS OF CAR-T CELL TREATMENT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

A. Urbano-Ispizua

Director del Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor de Medicina, Universidad de Barcelona

Muchos de nosotros hemos afrontado a lo largo de nuestras carreras profesionales la frustración de no poder curar a pacientes con leucemias agudas que eran refractarias a los tratamientos convencionales. A muchos de estos pacientes les sometíamos a un trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (alo-TPH), el tratamiento más intensivo que disponemos en el armamentario de la hematología. Su efecto curativo se basa en el tratamiento erradicador de una quimioterapia o radioterapia muy intensiva, muy próxima a la máxima tolerada por el organismo, y al efecto antileucémico de las células linfoides que se administran junto a los progenitores hemopoéticos. Por desgracia, el alo-TPH es muy tóxico en estas situaciones, y muchos pacientes fallecen debido al trasplante en sí. Por otra parte, en estos pacientes con leucemias agudas refractarias, el ataque inmune provocado por los linfocitos del donante no es lo suficientemente potente como para erradicar las células malignas. Para empeorar las cosas, el ataque de los linfocitos contra las células leucémicas no es específico, sino que éstos atacan tejidos sanos del paciente causando daños graves y duraderos en forma de la denominada “enfermedad de injerto contra huésped”.

Desde hace años hemos aprendido a modificar genéticamente las células T del propio paciente, introduciéndoles un segmento genético denominado *chimeric antigen receptor* (CAR) para hacerlas más potentes y más selectivas contra la célula tumoral. Una versión de estas células T modificadas genéticamente se llama terapia de células T CAR, o CART. La historia de Emily Whitehead, una niña con una leucemia aguda linfoblástica (LAL) refractaria tratada con éxito hace 7,5 años en la Universidad de Pensilvania (1), mostró que las CART dirigidas contra una proteína presente en la superficie de los linfoblastos y denominada CD19 (células CART19) tenían una potencia y especificidad antileucémica impresionantes. Este resultado se confirmó en una serie de pacientes con LAL que eran refractarios a todo tratamiento o que estaban en recaída tras haberseles sometido a un alo-TPH (LAL R/R). Así, las células CART19 administradas a pacientes con LAL R/R alcanzaron tasas de remisión superiores al 80% y una supervivencia libre de enfermedad a los dos años que oscila entre el 35 y el 50% (2-6). En nuestra propia experiencia en el Hospital Clínic de Barcelona administrando a 40 pacientes con LAL R/R un CAR19 propio, el ARI1,

hemos observado una tasa de remisión y de supervivencia libre de enfermedad al año (50%) idéntica a lo publicado por grupos chinos y americanos.

Hoy en día, por tanto, está bien establecido que con una sola infusión de células CART19 autólogas es suficiente para lograr estos excelentes resultados con una toxicidad manejable en la mayoría de los pacientes. Es de destacar que los efectos secundarios asociados a las células CART, principalmente el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociada a las células efectoras inmunes, siguen siendo motivo de preocupación, aunque en general son reversibles y causan muy pocas secuelas a largo plazo. La mortalidad asociada al procedimiento es de un 3% y un 20% de los pacientes tienen que ser atendidos en cuidados intensivos. Estas complicaciones tienden a ser menos frecuentes y menos severas a medida que estamos aprendiendo como prevenirlas y tratarlas de forma precoz. Las unidades de hematología de España con experiencia en tratar pacientes con alo-TPH están más que capacitadas para realizar este procedimiento y manejar las complicaciones referidas.

En la LAL, la recaída de la enfermedad sigue siendo el talón de Aquiles de la terapia con células CART19. Así, una proporción significativa de pacientes con LAL R/R, que van del 30 al 60%, recaen (2-6) después de haber obtenido una remisión completa con CART19. Hay dos mecanismos posibles para explicar este fenómeno. Uno es la pérdida temprana de células CART19, que en general se asocia a recaídas de la LAL en las que los linfoblastos siguen expresando CD19. El segundo mecanismo probablemente es causado por una presión fuerte y persistente de las células CART19 sobre los linfoblastos CD19 positivos. Este hecho lleva a la selección natural de las células tumorales que no expresan CD19, y en consecuencia a la posterior recaída por pérdida de la diana del CAR19 en las células leucémicas. Estas células tumorales negativas para CD19 generalmente expresan otra proteína en su superficie, la CD22, para la que se pueden preparar CARTs específicos (7). Estos pacientes con linfoblastos CD19 negativos y CD22 positivos aún pueden entrar nuevamente en remisión después de recibir células CART22 (8) pero desafortunadamente, una proporción significativa de ellos finalmente experimenta una recaída con linfoblastos CD22 negativos o bajos en CD22.

Autor para la correspondencia

A. Urbano-Ispizua

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

A. Urbano-Ispizua

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 8 a 9

Uno de los motivos por los que los linfoblastos escapan al ataque de los CAR19 es la gran heterogeneidad clonal presente en paciente con enfermedad muy avanzada. Dentro de esta heterogeneidad, habrá clones que no expresen CD19 ni CD22, y que tengan por tanto una ventaja natural para poder proliferar sin ser atacadas por el CAR19. Por ello, en el momento actual se preconiza el uso precoz de los CAR19. De hecho, ya está en marcha un ensayo clínico con CAR19 para pacientes con LAL que en primera línea no alcanzan una respuesta completa. También se está investigando como mejorar la eficacia del CAR19, incluido una mayor afinidad por el antígeno objetivo, o el empleo de CARTs bivalentes (un CAR con dos dominios de unión a la diana, algunos de los cuales ya se están probando en ensayos clínicos), o el empleo de subpoblaciones de células T más potentes y persistentes (9). Ciertamente, se necesitarán ensayos clínicos bien diseñados para dilucidar la mejor opción para esta población de pacientes con LAL de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517-528.
2. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-459.
3. Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia*. 2017;31(12):2587-2593.
4. Maude SL, Frey N, Sha PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
5. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-2138.
6. Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 2017; 129(25):3322-3331.
7. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24(1):20-28.
8. Qin H, Ramakrishna S, Nguyen S, et al. Preclinical development of bivalent chimeric antigen receptor targeting both CD19 and CD22. *Mol Ther Oncolytics*. 2018;11:127-137.
9. Shah NN and Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):372-385.

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:

Urbano-Ispizua G.

Tratamiento con células CAR-T en la leucemia aguda linfoblástica

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 8-9

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.ed01

ASISTENCIA MECÁNICA RESPIRATORIA. ECMO. VENTILACIÓN LÍQUIDA

MECHANICAL RESPIRATORY SUPPORT. ECMO. LIQUID VENTILATION

Gabriel Téllez de Peralta

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía Torácica

Palabras clave:

Insuficiencia respiratoria abrupta; Respiradores; Pulmón de acero; Neumotórax; Ahogamiento; Atraganta miento; Cámara de hipopresión; Oxigenación de membrana extracorpórea; ECMO; Ventilación líquida; Perfluorocarbonados.

Keywords:

Sudden respiratory insufficiency; Respirators; Still lung; Pneumothorax; Drowning; Choking; Low-pressure chamber; Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO; Liquid ventilation; Perfluorocarbons.

Resumen

Las técnicas de reanimación cardiopulmonar constituyen una combinación de maniobras utilizadas en aquellas situaciones que cursan con la brusca interrupción de la respiración y de la circulación espontánea, siempre que se produzca de manera inesperada y sea potencialmente reversible.

La asistencia mecánica circulatoria ya ha sido expuesta anteriormente (1,2), por lo que nos centraremos en la asistencia mecánica respiratoria en esta publicación.

Abstract

The techniques of cardiopulmonary recovery constitute a combination of manouvers used in those occasions that occur with the sudden interruption of breathing and spontaneous circulation, only if it occurs in an unexpected way and is potentially reversible.

Mechanical circulatory support has been previously exposed (1,2), thus we will focus on mechanical respiratory support in this publication.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los procedimientos de asistencia mecánica respiratoria se remontan mayoritariamente a los años 50 del siglo pasado, y se inician con la descripción de las maniobras para mantener la apertura de la vía aérea, ventilación boca a boca, masaje cardíaco externo y posibilidad de desfibrilación eléctrica. Las causas de la parada cardiorrespiratoria son múltiples y variadas. Entre las de etiología respiratoria encontramos ahogamientos, atragantamientos, traumatismos, inhalación de humos, electrocución, etc.

Actualmente está establecido (3) un protocolo de actuación sistematizado que incluye dos fases: Fase 1, soporte vital básico (SVB) y Fase 2, soporte vital avanzado (SVA).

Fase I: soporte vital básico (SVB).

El SVB debe iniciarse de manera rápida y reglada, siguiendo las siguientes pautas:

A. Vía aérea

Al sufrir una parada cardiorrespiratoria, el cese del flujo sanguíneo al cerebro provoca en pocos segundos pérdida de la

conciencia. En ausencia de conciencia y de tono muscular la lengua y la epiglotis obstruyen la faringe y laringe, haciéndose prioritario mantener permeable la vía aérea. Puede conseguirse mediante la extensión del cuello asociado a un desplazamiento anterior de la barbilla (Fig. 1).



Figura 1. Fase I - Soporte Vital Básico. Vía aérea boca a boca. Extensión del cuello y desplazamiento anterior de la barbilla

Autor para la correspondencia

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

Si con la vía aérea permeable el paciente no respira, la administración boca a boca del aire espirado es el método más rápido para suministrar oxígeno suficiente a los tejidos, en espera de establecer lo antes posible otras técnicas de oxigenación y ventilación más complejas y eficaces.

Complementariamente deberá hacerse masaje cardíaco externo, ya comentado en una presentación previa(1) de asistencia mecánica circulatoria.

Fase II: soporte vital avanzado (SVA).

Esta fase tiene como objetivo optimizar el transporte de oxígeno tisular, además de establecer el diagnóstico y tratamiento específico de la causa etiológica y de los mecanismos de la parada cardiorrespiratoria. Se completa el ARC básico (vía aérea, respiración y circulación) de la fase anterior con la ayuda de equipos auxiliares, continuando posteriormente con nuevos pasos sucesivos:

- Dispositivos útiles para mantener permeable la vía aérea, como el tubo de Guedel (Fig. 2) orofaríngeo. Pero es la intubación endotraqueal el método definitivo para asegurar la vía aérea y mantener la independiente del tubo digestivo. Debe practicarse lo antes posible.

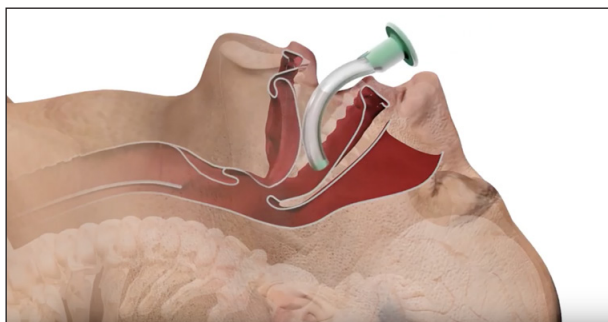


Figura 2. Tubo de Guedel

- Ventilación manual, mediante un sistema de bolsa autohinchable con válvula unidireccional y mascarilla, denominado Ambú (Fig. 3). Es más eficaz que el boca a boca, y alcanza su máxima eficacia ajustado a un tubo endotraqueal.



Figura 3. Ventilación manual: Ambu

- Aparatos mecánicos (carro de parada cardíaca), utilizados para realizar una compresión torácica. Emplean un pistón montado sobre una tabla rígida, que está impulsado por aire comprimido. Se intenta así mejorar la compresión externa, ajustando su intensidad y frecuencia, además de disminuir la fatiga del personal reanimador.
- Respiradores. Son máquinas utilizadas en anestesia y en las Unidades de Cuidados Intensivos, para instaurar y mantener una ventilación artificial en el paciente. Fundamentalmente se componen de una fuente de gas presurizada, un generador que insufla el gas a favor de un gradiente de presión y de un circuito que llega hasta la vía aérea del paciente. A través de un vaporizador se pueden administrar diferentes concentraciones de gases anestésicos. La ventilación pulmonar a través del respirador puede ser controlada total o parcialmente por la máquina o por una ventilación asistida (Fig. 4).

Los ventiladores se clasifican como volumétricos o manométricos según que la ventilación pulmonar sea controlada por el volumen o por la presión del gas administrado respectivamente.



Figura 4. Respiradores

Pulmón de acero

Es una gran máquina que permite respirar a una persona cuando ha perdido el control de sus músculos, o porque el trabajo de respiración excede o sobrepasa la capacidad de esa persona.

Fue inventado por Drinker y Agassiz Shaw, originalmente para el tratamiento del envenenamiento por monóxido de carbono. Pero su mayor utilización se produjo a mediados del siglo XX, en víctimas aquejadas de poliomielitis, que por el deterioro de las neuronas motoras bulbares presentaban una atrofia muscular progresiva, que condicionaba una parálisis diafragmática y secundariamente una incapacidad respiratoria.

El pulmón de acero fue utilizado por primera vez en octubre de 1928 en el Children's Hospital de Boston, Massachusetts, en una niña inconsciente con problemas respiratorios. Su gran recuperación, a los pocos segundos de ser introducida en la cámara, popularizó inmediatamente el "Drinker respirator".

El paciente se introduce en una cámara cilíndrica central (Fig. 5) de acero, por una apertura que posteriormente se cierra herméticamente, pero que permite que tanto la cabeza como el cuello estén libres, mientras que permanece absolutamente sellado el resto del cuerpo de la persona (Fig. 6).



Figura 5. Pulmón de acero

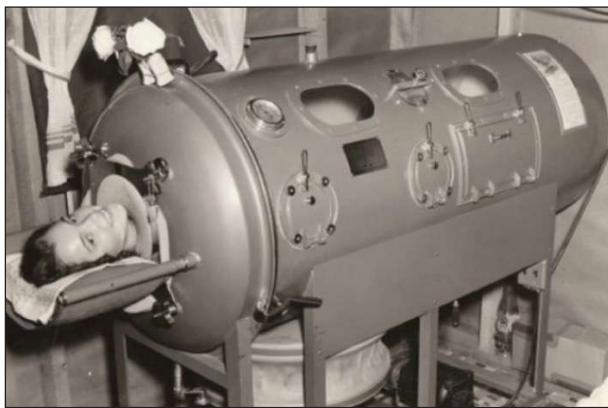


Figura 6. Pulmón de acero

El dispositivo bombea un flujo de aire que sucesivamente reduce e incrementa la presión del aire dentro de la cámara y, por consiguiente, en el tórax. Cuando la presión disminuye en el pulmón de acero, los pulmones del paciente se expanden, ingresando el aire exterior a través de la nariz de la persona, lo que permite mantener sus pulmones llenos de aire atmosférico. Cuando la presión del pulmón de acero aumenta, ocurre lo contrario y se expulsa el aire del paciente porque se comprime su tórax. De esta manera, el pulmón de acero imita la acción fisiológica de la respiración. Mediante un cambio periódico de la presión intratorácica, posibilita que el aire fluya dentro y fuera de los pulmones. A pesar de su aparatosidad, el pulmón de acero es una forma de terapia no invasiva.

En 1931, el mecánico John Haven Emerson mejoró el pulmón de acero de Drinker y Shaw, reduciendo su tamaño, haciéndolo más barato, ligero, silencioso y fiable.

Las salas de los hospitales se llenaron de pulmones de acero de Emerson durante el brote de poliomielitis de los años 1940 y 1950 (Fig. 7). Posteriormente, con el éxito mundial de los programas de vacunación contra la poliomielitis, se erradicó prácticamente la enfermedad. Aquí un merecido homenaje al Dr. Salk (1914-1995), el inmunólogo norteamericano que desarrolló la primera vacuna antipoliomielítica eficaz, y que asociado con la llegada de respiradores más modernos que controlan la respiración a través de la intubación de la vía respiratoria, el uso del pulmón de acero declinó bruscamente.



Figura 7 (izquierda). Epidemia de poliomielitis 1940-50.

El ventilador de presión positiva, que permite el ingreso del aire en los pulmones del paciente mediante la intubación de la vía respiratoria, se utilizaría por primera vez en Dinamarca, en el Hospital Blegdams, Copenhague, durante un brote de poliomielitis el año 1952. Fue tal su éxito, que rápidamente reemplazó el pulmón de acero en toda Europa. Pero el uso clínico del pulmón de acero, tuvo también una importancia adicional: la necesidad de tratar en los hospitales a muchos pacientes con procesos patológicos graves, aumentando la eficacia y disminuyendo los costes, hizo que surgieran las Unidades de Cuidados Intensivos (Fig.8).

Neumotórax

Consiste en la presencia de aire en el espacio pleural. Puede aparecer de manera espontánea, sin antecedentes de traumatismo y otras veces es consecuencia de un accidente traumático o bien iatrogénico, secundario a maniobras diagnósticas o terapéuticas.



Figura 8 (derecha). Preludio de las Unidades de Cuidados Intensivos

La cantidad de aire puede variar desde unos pocos centímetros cúbicos hasta producir el colapso completo del pulmón, incluso con desplazamiento mediastínico contralateral (neumotórax a tensión). Esta circunstancia se produce cuando la presión intrapleural excede a la presión atmosférica, durante todo el ciclo respiratorio, porque se establece un mecanismo valvular que permite pasar el aire a la pleura, pero que le impide salir de nuevo a la atmósfera, al exterior, produciendo un rápido deterioro de la función cardiopulmonar, con disminución del gasto cardíaco secundario a una disminución del retorno venoso. Como consecuencia, se produce hipoxemia severa y acidosis respiratoria, lo que compromete la vida del paciente en un corto plazo de tiempo.

El neumotórax a tensión es una emergencia y, en ocasiones, no se puede esperar a disponer de una radiografía de tórax para corroborar el diagnóstico clínico. El tratamiento rápido consistirá en colocar un tubo de tórax conectado a un frasco con aspiración, sellado con una cámara de agua tipo Bilau. Cuando no se disponga de estos medios, será preciso comunicar urgentemente el espacio pleural con la atmósfera mediante una punción con el primer procedimiento que se tenga a mano. Resulta muy útil y eficaz colocar una válvula de Heimlich (Fig. 9), que puede fabricarse e improvisarse con un dedo de guante cortado (válvula de aleteo) que se colapsa durante la inspiración y que permite la salida de aire durante la espiración, consiguiéndose el alivio urgente del neumotórax a tensión.

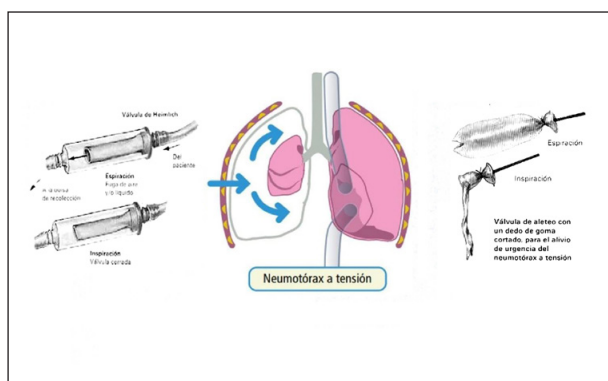


Figura 9. Neumotórax. Válvula de Heimlich

Ahogamiento

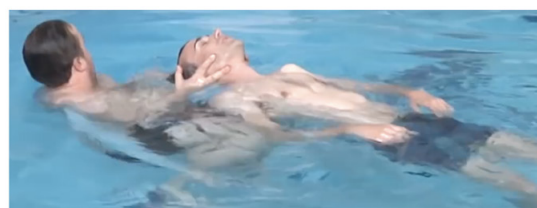
Es un proceso en el que se experimenta un impedimento respiratorio por la sumersión o inmersión en un medio líquido. Aunque parece términos sinónimos, el ahogamiento posee estos dos mecanismos de acción:

- Inmersión, cuando solo el rostro de una persona está dentro del medio líquido, especialmente la boca o la nariz, o ambas.
- Sumersión, cuando es el cuerpo en su totalidad el que está dentro del medio líquido.

El ahogamiento es un tipo de asfixia provocada por la inundación de las vías respiratorias. La posición lateral de seguridad (Fig. 10) es una postura de recuperación o de primeros auxilios en la que debe colocarse a un paciente inconsciente, pero que aún conserva o mantiene la respiración, para prevenir que sufra posteriores daños debidos al ahogamiento.



Inmersión



Sacar al afectado del agua con cuidado: cabeza, cuello y columna alineados



Si no expulsa agua hay que tumbarlo colocando su cabeza de lado para que expulsen agua (Posición Lateral de Seguridad)

Figura 10. Ahogamiento

Atragantamiento

Se produce cuando durante la deglución, una porción de comida o por deglución accidental de un cuerpo extraño, lo ingerido queda detenido en la garganta, produciéndose inmediatamente una repentina sensación de ahogo, que puede conducir a una muerte inminente, a menos que se pueda conseguir expulsar el cuerpo extraño o el alimento obstructivo de la vía aérea.

En esta dramática situación es muy útil realizar la maniobra de Heimlich (Fig. 11), colocándose una persona detrás del paciente, rodeando el reborde inferior del tórax con ambos brazos y ejerciendo con los puños varios movimientos violentos de presión sobre la base del tórax, hasta conseguir la expulsión del alimento o cuerpo extraño atascado en la garganta.

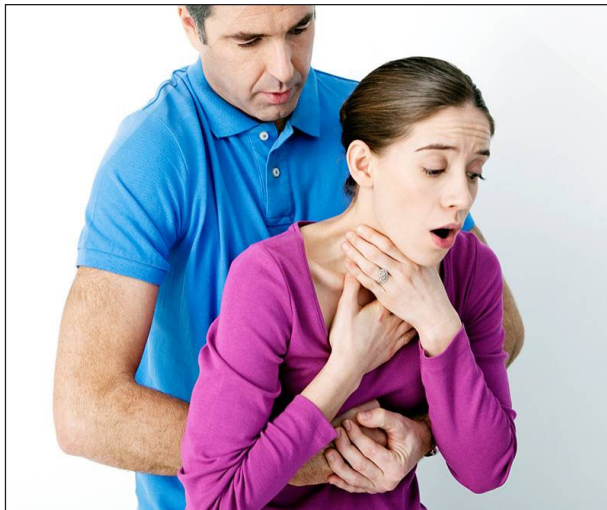


Figura 11. Maniobra de Heimlich

Si no fuera posible la ayuda de alguna persona que sepa ejecutar la maniobra, es posible que lo intente el propio atragantado apoyando fuertemente la base de su tórax en el respaldo de un asiento y ejerciendo una presión hacia adelante con ambas manos comprimir violentamente sobre el respaldo hasta conseguir la expulsión del motivo del atragantamiento (Fig. 12).



Figura 12.

Actualmente, existen también en el mercado unos desatascadores de fuelle, Lifevac (Fig. 13) y el modelo Dechoker (Fig. 14), que fundamentalmente consiste en una jeringa gigante para ejercer una aspiración violenta e intensa. Estos últimos dispositivos no tienen aún el respaldo de la comunidad científica ni de las autoridades sanitarias.

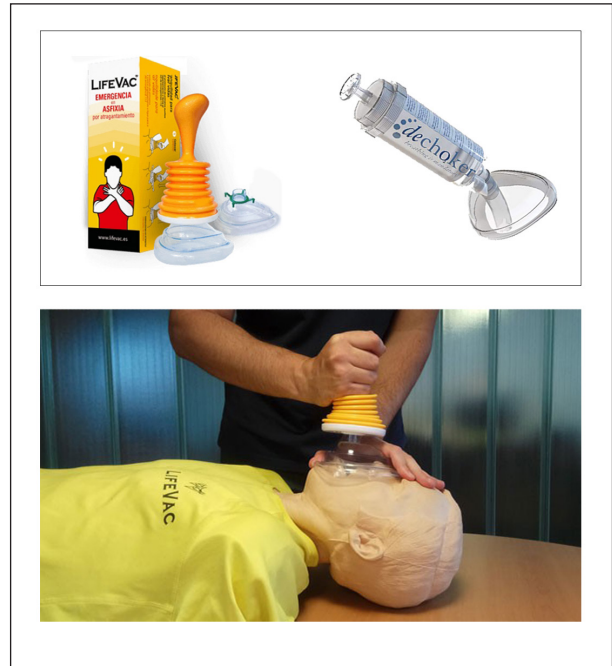


Figura 13. Lifevac



Figura 14. Dechoker

Fisioterapia respiratoria

Pretende la prevención, tratamiento y estabilización de las disfunciones o alteraciones respiratorias para mejorar la ventilación pulmonar, el intercambio de gases, la función de los músculos respiratorios, la disnea, la tolerancia al ejercicio y calidad de vida. Son técnicas de intervención terapéutica destinadas a la desobstrucción de las vías aéreas, la reeducación respiratoria y la readaptación al esfuerzo. Es un método

terapéutico de reducido costo y demostrada eficacia en afectaciones crónicas del sistema respiratorio o en intervenciones quirúrgicas de gran complejidad, como trasplantes pulmonares cardíacos o hepáticos, además de otro tipo de intervenciones cardiotorácicas. En la figura (Fig. 15) se muestra uno de estos dispositivos de uso habitual en todos los centros hospitalarios.



Figura 15. Fisioterapia respiratoria

Condiciones para el inicio de la cirugía torácica

La principal función del pulmón es realizar el intercambio gaseoso, captando oxígeno (O_2) del aire ambiental y eliminando el dióxido de carbono (CO_2) al exterior del tórax, según las necesidades metabólicas del momento. Para cumplir este objetivo es preciso conducir el aire desde el exterior hasta la zona de intercambio de gases (los sacos alveolares) y eliminarlo una vez extraído el O_2 de él y se ha aportado el CO_2 .

Se conoce como ventilación, en fisiología respiratoria, a la movilización del aire que se genera durante el acto respiratorio. Para que ocurra este movimiento, ha de generarse en la inspiración una presión intratorácica inferior a la atmosférica. Se consigue mediante la actuación de los músculos inspiratorios, especialmente el diafragma, que aumenta el volumen de la caja torácica ocasionando una presión negativa dentro del espacio pleural, que se transmite al interior del pulmón. La espiración, en cambio, es un proceso generalmente pasivo que no requiere acción muscular alguna, pues está facilitada por las propiedades mecánicas de los pulmones que tienden a retraerse y arrastran a la caja torácica hasta un punto de equilibrio.

La presión negativa intratorácica, en contraposición con la presión atmosférica, hace que la apertura de la caja torácica durante una toracotomía produzca el colapso del pulmón y la interrupción de la ventilación. Esta circunstancia impidió el desarrollo de la cirugía torácica hasta que Ferdinand Sauerbruch (4) desarrolló en 1904 una cámara de hipopresión (Fig. 16) que permitía al equipo quirúrgico y al paciente, excepto su cabeza, introducirse en la cámara para desarrollar la intervención mediante una toracotomía, sin que se colapsase el pulmón. Sólo permanecía fuera de la cámara la cabeza del paciente, así como el anestésico.

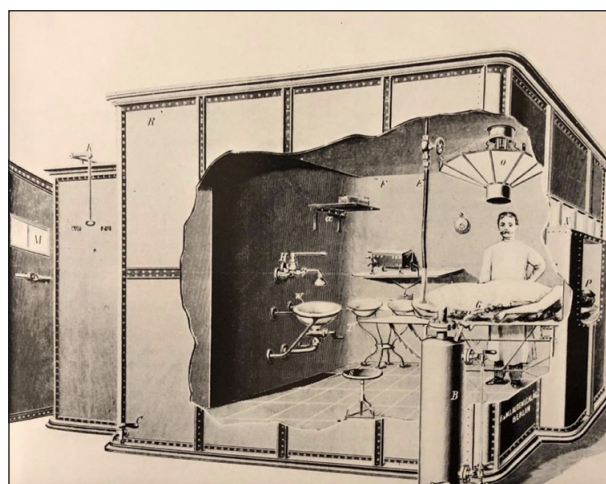


Figura 16. Cámara de hipopresión de Sauerbruch. 1904, inicio de la cirugía torácica

Todo este voluminoso y complejo dispositivo fue fácilmente superado cuando Meltzer y Auer en 1909 pusieron en marcha las técnicas de insuflación endotraqueal en perros (Fig. 17) y en 1910 empezaron a aplicarse en clínica humana en los Estados Unidos, y en 1912 llega a Inglaterra por Kelly, evolucionando rápidamente el progreso de la cirugía cardio-torácica.

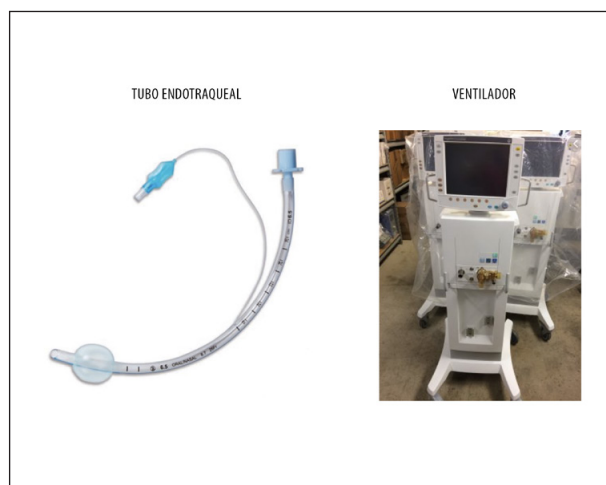


Figura 17. Despegue de la cirugía cardio-torácica

ECMO (Oxigenador de membrana extracorpórea)

Su origen se remonta a la puesta en marcha de la circulación extracorpórea por Gibbon en 1953 (5) y ha ido evolucionando en diversos aspectos, como el diseño, la tecnología, selección de los pacientes, técnicas de inserción evolución de los dispositivos, etc. que han ampliado sus indicaciones tanto en pacientes adultos como en la infancia.

Es un sistema de asistencia mecánica circulatoria y respiratoria, capaz de proporcionar soporte cardíaco y/o pulmonar durante un periodo limitado de tiempo en situaciones de insuficiencia cardíaca

(ECMO arteriovenoso) o respiratoria (ECMO veno-venoso), refractarias a un tratamiento convencional (Fig. 18).



Figura 18. ECMO

El dispositivo cubre las necesidades tisulares de aporte de O_2 y eliminación del CO_2 , cuando la lesión cardíaca o pulmonar sea recuperable en un corto periodo de tiempo.

En las circunstancias que aconsejan sustituir solamente la función respiratoria con la utilización del ECMO, se logra un contenido suficiente de O_2 en la sangre arterial mientras que el propio paciente es capaz de mantener el gasto cardíaco.

Componentes del sistema (Fig. 19)

El circuito se compone de los siguientes elementos ensamblados en serie:

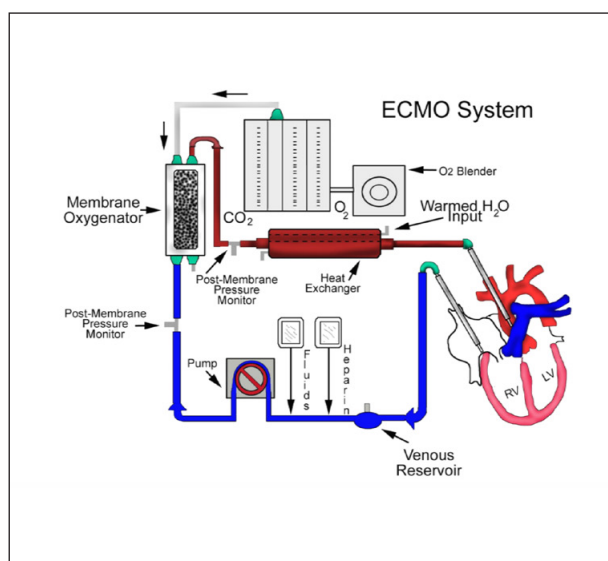


Figura 19. Circuito del sistema ECMO

- Cánulas. Fabricadas con poliuretano, reforzadas con anillos de acero inoxidable que son radio-opacas, flexibles y resistentes al acodamiento y permiten flujos sanguíneos altos. Su tamaño se selecciona en función de la superficie corporal del paciente, y también del calibre del vaso sanguíneo que se va a canular. Siempre se intenta utilizar el mayor calibre posible para asegurar un flujo adecuado, con la menor resistencia
- Sistema de tubos, que conectan con las cánulas. Existen dos líneas, una línea venosa donde la sangre del paciente circula hacia la bomba centrífuga, y otra línea arterial que permite a la sangre llegar hasta la cánula de retorno, cuando se programa en el ECMO veno-arterial. Sin embargo, en el ECMO veno-venoso, indicado en las insuficiencias respiratorias, ambas líneas se dirigen a la circulación del corazón derecho.
- Consola. Se encarga del control hemodinámico y suministra la fuerza electromotriz a la bomba, regula la velocidad de rotación de la centrífuga, y registra la información aportada por los sensores de seguridad conectados con el circuito. Cada tipo de bomba funciona con su consola específica, informando de las revoluciones por minuto y del flujo en litros por minuto.
- Bomba centrífuga. Proporciona la energía necesaria para impulsar la sangre generando presiones negativas en la línea venosa, y presión positiva en la línea arterial que permite el retorno de sangre al paciente en ECMO arteriovenoso. Estas bombas generan flujo laminar, no pulsátil, y no son oclusivas. Modificando la precarga y la postcarga, se consigue el flujo adecuado para cada paciente
- Oxigenador de membrana. Se compone de una fase gaseosa y otra sanguínea separadas por una membrana. La transferencia de gas a la sangre, o viceversa, se realiza por difusión, movimiento de los átomos o moléculas de un gas desde las regiones con una alta concentración a las regiones de concentración más baja. Los oxigenadores utilizados actualmente permiten una larga duración sin necesidad de cambiarlo durante varias semanas, asegurando una buena oxigenación.
- Mezclador oxígeno aire. Mediante este dispositivo, se regula la proporción de oxígeno/aire y el flujo de esta mezcla de gases que entra en la fase del oxigenador. El aporte de O_2 y la eliminación del CO_2 son relativamente independientes. El control de la eliminación del CO_2 se realiza variando el flujo de gas del mezclador. Si se aumenta el flujo de gas, también se aumenta la eliminación de CO_2 porque disminuye la presión parcial del CO_2 en la fase gaseosa, de manera similar a la respiración profunda del pulmón y viceversa. El control del aporte de O_2 se efectúa aumentando o disminuyendo la proporción de O_2 del gas suministrado por el mezclador o caudalímetro.
- Intercambiador de calor. Los oxigenadores van provistos de un serpentín por donde circula agua a una temperatura variable, permitiendo enfriar o calentar la sangre en contacto con el serpentín. La sangre que circula por el circuito va perdiendo calor a lo largo del recorrido, por lo que debe mantenerse en normotermia a 36° para evitar complicaciones del ritmo cardíaco.

Indicaciones del ECMO (7) como asistencia respiratoria (ECMO V-V)

- Pacientes con insuficiencia respiratoria grave, parcialmente reversible y con función cardíaca preservada (neumonías graves, contusiones pulmonares, estatus asmático o síndrome de distres respiratorio del adulto-SDRA-).
- Pacientes con fallo precoz del injerto después de un trasplante pulmonar.
- Pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar, en situación de gran deterioro y con necesidad de intubación y ventilación mecánica.

De una adecuada selección de los pacientes (8), así como la elección del momento óptimo para su implantación va a depender en gran medida el resultado final del procedimiento (9,10).

La indicación del ECMO V-V suele realizarse exclusivamente como una asistencia respiratoria, pues no proporciona soporte cardíaco directamente, aunque al disminuir las resistencias pulmonares mejora la función del ventrículo derecho.

En el ECMO V-V la sangre se drena y se reinfunde en el sistema venoso del paciente, por tanto, el circuito del ECMO está conectado en serie al corazón y los pulmones, a diferencia del ECMO veno-arterial (ECMO V-A), donde funciona en paralelo. Tras oxigenarse y descarboxilarse, la sangre se reinfunde en la aurícula derecha y se eyecta a la circulación pulmonar por la propia función cardíaca del paciente. Hay varias posibilidades de configuración: canulación fémorofemoral, canulación fémoro-yugular o bien utilizar una zona sola cánula de doble luz.

En la configuración fémoro-femoral, la sangre se drena de la vena cava inferior, mediante una cánula venosa femoral y se reinfunde a través de una cánula situada en la vena femoral, normalmente contralateral, avanzada hasta la aurícula derecha. La cánula de drenaje suele ser multiperforada, con orificios laterales y en la punta, de 21 a 25 Fr, mientras que para la reinfusión se utiliza una cánula de menor calibre (17 a 21 Fr) con orificios sólo en la punta.

En la configuración fémoro-yugular, la sangre se drena de la vena cava inferior, a través de una cánula introducida desde la vena femoral, con la punta situada unos 5 a 10 cm. por debajo de la unión aurícula derecha-vena cava inferior. La sangre se reinfunde en la aurícula derecha a través de una cánula insertada en la vena yugular interna, avanzada hasta la confluencia aurícula derecha-vena cava superior. Suele ser esta configuración la técnica de elección.

Se ha diseñado una cánula de doble luz para drenar la sangre de ambas venas cavas y reperfundir la sangre ya oxigenada a la aurícula derecha, dirigiendo el flujo hacia la válvula tricúspide. La inserción de este tipo de cánulas de doble luz se hace a través de la vena yugular interna derecha. Tiene la ventaja de requerir un único punto de canulación, lo que favorece la comodidad y movilidad del paciente.

Conclusiones

Hoy día disponemos de gran variedad de dispositivos utilizados tanto como tratamiento o como prevención de compromisos respiratorios y circulatorios, en situaciones clínicas diversas. El ECMO va a ser utilizado más frecuentemente en una población más amplia y más diversamente compleja de pacientes críticos, dada su versatilidad, ya que permite tratar el fallo respiratorio, circulatorio o ambos con rapidez y facilidad de implante, escasa invasibilidad y buena relación coste-eficacia.

La canulación con una vía de doble luz y con anestesia local del ECMO V-A en casos de hipertensión pulmonar y disfunción importante del ventrículo derecho y del ECMO "ambulatorio" (vena yugular interna-arteria axilar) podrán mejorar los resultados del ECMO como soporte respiratorio.

Un abordaje multidisciplinar con anestesistas, intensivistas, cirujanos cardiotorácicos, enfermeras y otros especialistas es fundamental para el éxito del ECMO V-V y V-A.

ECMO y trasplante de pulmón (Fig. 20)

Presentamos la experiencia (11) de la Unidad de Trasplante de Órganos Torácicos, Servicios de Cirugía Cardíaca y Torácica, del Hospital Universitario Puerta de Hierro - Majada honda, Madrid, Universidad Autónoma de Madrid.

Teniendo en cuenta que la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) tanto en sus formas ECMO V-A como V-V, representa una alternativa de soporte circulatorio y/o respiratorio eficaz para los pacientes que son candidatos a un trasplante pulmonar, tanto en el preoperatorio como durante el procedimiento trasplantador, así como durante el posttrasplante, se consideró que sería interesante comparar los resultados tanto inmediatos como a medio plazo de los pacientes trasplantados de pulmón, que precisaron ECMO frente a los pacientes que no lo requirieron. En la casuística de 43 meses desde enero de 2015 a julio de 2018, se hicieron 145 trasplantes pulmonares aislados, además de 8 trasplantes del bloque cardiopulmonar que no se incluyeron en el estudio.

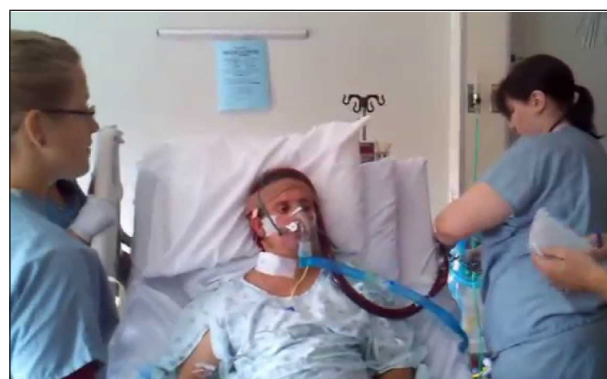


Figura 20. Asistencia respiratoria extracorpórea (ECMO) puente al TX. pulmón

De esta serie de 145 trasplantes, en 117 ocasiones (80,7%) se realizó trasplante bipulmonar y en los restantes 28 (19,3%) trasplante unipulmonar.

El ECMO, en sus formas veno-venoso o veno-arterial tanto durante los periodos pre, intra o post trasplante hubo necesidad de utilizarlo en 51 pacientes, que representa el 35 % de la serie, mientras que en 94 (65%) no se utilizó.

La mortalidad global precoz fue del 11% (16 de 145 trasplantados), aunque hay que señalar que en los trasplantes que no necesitaron ECMO fue de 5 casos en 94 pacientes, lo que representa el 5,3%. En contraposición, la mortalidad en los pacientes que necesitaron la ayuda del ECMO fue bastante más elevada (11 de 51 pacientes, es decir el 21,6%). Sin embargo, la supervivencia a medio plazo (3,2 años) fue similar en los dos grupos (ECMO vs. no ECMO, $p=0.08$).

Respecto al grado funcional previo y postrasplante de pulmón (NYHA), el 79,3% de los pacientes se encontraban en grado III y IV preoperatoriamente, mientras que en el postrasplante, el 83% de los pacientes pasaron a encontrarse en grado I y II de la NYHA.

Este seguimiento permitió sacar las siguientes conclusiones:

- La indicación del ECMO estuvo condicionada a aumentos de la presión media pulmonar superiores a 54 mm de mercurio.
- La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes que precisaron ECMO, situación relacionada con la peor condición clínica de estos enfermos.
- Tras superar el periodo postoperatorio hospitalario, la calidad de vida y la supervivencia a medio plazo fueron semejantes en los pacientes que requirieron ECMO como en los que no lo precisaron.
- El ECMO representa una alternativa segura y eficaz como soporte respiratorio y/o circulatorio en determinados pacientes sometidos a un trasplante de pulmón.

RESPIRACIÓN O VENTILACIÓN LÍQUIDA

La respiración líquida es una técnica, todavía experimental, aunque asistamos ya a una fase iniciática de aplicación clínica, de ventilación mecánica en la que los pulmones se insuflan con un líquido perfluoroquímico oxigenando más que con una mezcla de gas y oxígeno.

La utilización de los perfluorocarbonos (PFCs) o perfluoroalcanos en su denominación más actual, una familia de compuestos derivadas del hidrocarburo donde los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, ofrece ventajas en el tratamiento del daño pulmonar agudo superando al hidrógeno como transportador de O_2 y CO_2 , incluyendo:

- Reducción de la tensión superficial, manteniendo un fluido intercambio (interface) con los alveolos.
- Abriendo los alveolos colapsados por presión hidráulica, con bajo riesgo de barotrauma.
- Proporcionando un reservorio en el que el O_2 y el CO_2 pueden intercambiarse con la sangre de los capilares pulmonares.
- Funcionando como un eficiente intercambiador de calor.

Antecedentes históricos

Desde hace 350 millones de años, los peces han respirado líquidos a través de las agallas. Los mamíferos desarrollaron los pulmones para respirar aire. Raramente ocurren circunstancias en las que un mamífero necesita retrasar su reloj biológico para respirar a través de un medio líquido (12). Esta situación es particularmente cierta si la tensión superficial de la fase líquido-aire en el pulmón se incrementa, como ocurre en una lesión pulmonar aguda: se daña el surfactante pulmonar provocando el colapso alveolar, atelectasia, aumento del shunt derecha-izquierda y la hipoxemia.

Con este tercer concepto, el trabajo de von Neergard (13) demostró que la presión necesaria para expandir un pulmón lleno con aire es casi tres veces mayor que la requerida para distender un pulmón relleno de líquido.

Clark y Gollan (14), en 1966, observaron la posibilidad de mantener a los animales de experimentación totalmente sumergidos en medios oleosos saturados de O_2 (Fig. 21, rata de Clark).

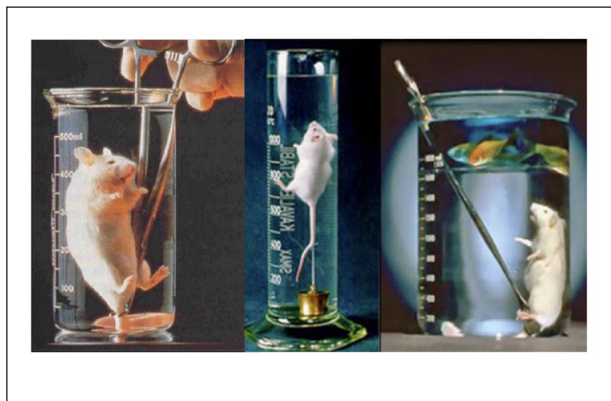


Figura 21. Rata de Clark

Shaffer y cols (15), en 1976 reportan la primera ventilación líquida (VL) en corderos pretérminos.

Después de la Primera Guerra Mundial, las investigaciones para el tratamiento de la inhalación de gases venenosos se llevó a cabo utilizando soluciones salinas aplicadas a pulmones, experimentalmente en perros. También contemporáneamente se estudió

la respiración en medio líquido para aumentar las posibilidades de escapar desde las profundidades oceánicas en un submarino sumergido.

Para suministrar suficiente cantidad de O_2 disuelto en la solución, los animales fueron sometidos a incrementos progresivos de la presión, en algunas ocasiones, por encima de las 160 atmósferas, que es la presión existente una milla por debajo de la superficie del mar. Sin embargo, el trabajo respiratorio era muy grande y los animales morían en pocos minutos con acidosis respiratoria.

Por tanto, el líquido respirable para una utilización práctica debería disolver una gran cantidad de gases respiratorios a presión atmosférica. Relativamente hay pocos agentes que tengan estas propiedades, esencialmente tan solo los aceites de silicona y los PFCs. Cuando se comprobó que los aceites de silicona eran tóxicos, tan solo los PFCs resultaron susceptibles de ser utilizados.

Propiedades fisicoquímicas de los perfluorocarbonos (PFCs).

Los PFCs fueron producidos por primera vez durante la Segunda Guerra Mundial como parte del Proyecto Manhattan. Sus propiedades dependen de la unión de los átomos de F-C. Estas propiedades hacen de estos compuestos sustancias inertes, incoloras, inodoras, transparentes, no metabolizables ni transformables, insolubles en agua y débilmente solubles en lípidos.

Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad para disolver 20 veces más O_2 y 3 veces más CO_2 que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal. Los PFCs no se metabolizan, eliminándose predominantemente por volatilización pulmonar junto con los gases respiratorios, y en muy escasa cantidad, se transpiran por la piel.

Entre otras aplicaciones, también han sido aprobados para aplicaciones biomédicas como transportadores de O_2 , aplicados intravenosamente en situaciones de desastres, o como sangre sintética artificial en individuos que rechazan ser transfundidos, como los Testigos de Jehová, y también como sustituto del líquido de las cámaras oculares, o bien como agentes radiológicos de contraste inertes, con escasos riesgos de producir reacciones alérgicas.

Experiencia clínica

Greenspan y col. (17) presentaron la primera experiencia de VL en humanos en una investigación realizada en neo natos. Posteriormente, Gauger y cols. (18) informaron de una experiencia en seis pacientes pediátricos con síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA). Hasta la fecha se han desarrollado estudios clínicos usando ventilación líquida parcial (VLP) con PFCs en neonatos con DRS y en adultos, y niños con SDRA. El razonamiento para usar VLP en esta población consiste

en aumentar el reclutamiento alveolar, incrementando la inflamación del pulmón, mejorando el intercambio de gases y distensibilidad pulmonar, y minimizando el daño inducido por el ventilador.

Más recientemente Leach ha publicado resultados de la eficacia de la VLP en 13 niños prematuros con DRS, tras haber fallado el tratamiento convencional, incluyendo surfactante. 10 niños recibieron VLP durante 24 a 76 horas, en otros 3 el tratamiento fue interrumpido a las 4 horas, favoreciendo otras modalidades de ventilación mecánica. Después de una hora de instilación del PFC, la oxigenación de los pacientes aumentó en un 138% y la distensibilidad mecánica en un 61%. La fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) se redujo a menos del 30% en un periodo de 24 horas, y el CO_2 se normalizó a las 4 horas. 8 de los 13 niños, incluyendo dos que se retiraron del estudio, sobrevivieron a una edad gestacional corregida de 36 semanas. 3 niños podían respirar aire ambiental y 4 requirieron O_2 suplementario a flujo bajo, pudiendo suspenderse la oxigenoterapia a los 60 días. Todos los niños tuvieron valores significativos de PFC en sangre después de 4 horas de VLP, y a las 24 horas. De 20 a 28 días después de la última dosis los neonatos aún tenían valores sanguíneos de PFC de 2 mg/ml. y las radiografías de tórax aún evidenciaban algún componente residual (Fig. 22, A, B, C, D). Estos datos indican que en esta población de pacientes, la VL es inocua y produce una significativa mejoría de la oxigenación.

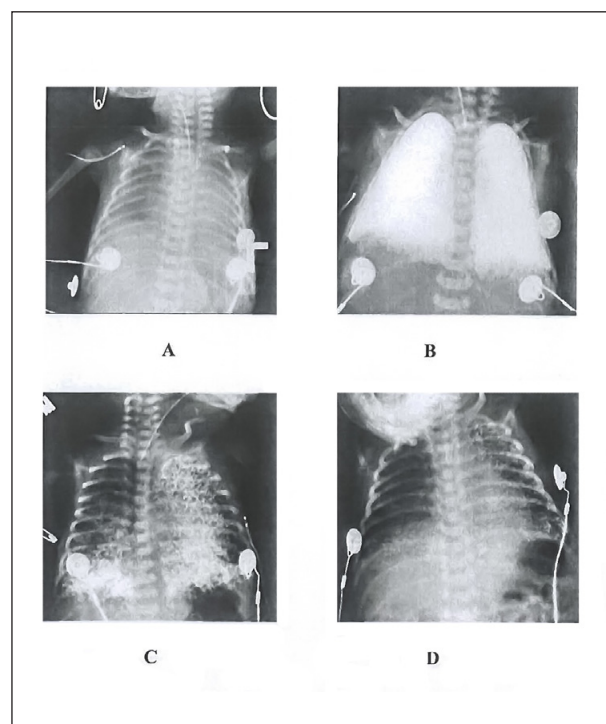


Figura 22. Secuencia de radiografías de tórax de un neonato sometido a Ventilación Líquida

A: Antes de iniciar la instilación de PFC

B: 1 hora después de instilado el PFC

C: 48 horas después de instilado el PFC

D: 1 semana después de la instilación de PFC

Las publicaciones en adultos han demostrado que la VLP es bien tolerada, mejora la oxigenación y disminuye la FiO_2 (19). En relación con los neonatos, requieren dosis mucho mayores de PFC, y no suele ser posible obtener una distribución homogénea del compuesto en los pulmones. El PFC se administró en la tráquea hasta que las zonas por gravedad, en los pulmones, estuvieron llenas y fue reemplazado debidamente entre el 1º y 7º días, con una dosis total promedio de 38 ml./kg. Los pacientes tuvieron una disminución significativa del shunt fisiológico, mejoría de la distensibilidad estática y una supervivencia del 50%. Como complicaciones, se detectó en un paciente neumotórax, y en otro impactación mucosa significativa. El PFC pudo detectarse en las radiografías de tórax hasta 138 días después de ser administrado. Tiene la ventaja de aumentar la visibilidad del neumotórax, pero dificulta la evaluación de la enfermedad pulmonar, así como la localización de los catéteres intratorácicos.

Conclusiones

Los PFCs tienen excepcionales propiedades para propiciar el intercambio gaseoso y mecanismos respiratorios alternativos, con efectos beneficiosos en traumatismos pulmonares agudos. En el momento actual no hay evidencia de que en algunos tipos de pacientes con SDRA puedan responder favorablemente al tratamiento con PFC. Otras formas de administración, como aerosoles o vaporización, pueden tener ciertas ventajas:

- El uso de VLP con PFC en neonatos, niños y adultos con daño pulmonar agudo/SDRA, se asocia a una mejoría en el intercambio de gases y en la mecánica pulmonar.
- La interacción cardiopulmonar y los efectos de toxicidad a largo plazo necesitan de estudios más amplios, aunque las extrapolaciones de los datos en animales sugieren que no hay efectos indelebiles a largo plazo.
- La información disponible indica que se requiere monitorización continua y ajuste de los parámetros del ventilador durante la instilación del medicamento, para reducir la hipoxemia, las complicaciones hemodinámicas y la aparición de neumotórax.
- Se necesitan más estudios clínicos para explorar la eficacia de la VLP en el daño pulmonar agudo/SDRA, particularmente para evaluar los efectos tóxicos a corto y medio plazo, la eficacia de dosis menores, las diferentes estrategias de ventilación mecánica y la evaluación a largo plazo.
- Se requiere, sin duda, investigación adicional incluyendo grandes grupos comparativos para responder a estas y otras preguntas.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Raúl Burgos Lázaro por su amable colaboración documental e iconográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Téllez de Peralta G. Asistencia mecánica circulatoria. *Anales RANM* 2018; 135 (1): 31-39.
2. Téllez de Peralta G. Asistencia mecánica circulatoria 11. Ventriculos artificiales. *Anales RANM* 2019; 136 (2): 158-166.
3. Planas A. Reanimación cardiopulmonar. En: Tratado de Cirugía Cardiovascular. Téllez de Peralta, G (editor). Madrid: Díaz de Santos, 1998. pp. 32-39.
4. Goerke H. 300 años de historia de la medicina. De Hipócrates a la medicina bioquímica. Cámara baja de presión de Sauerbruch. Barcelona: Gustavo Gili, 1986. pp. 257-258.
5. Doñate Bertolin L, Torregrosa Puerta S, Montero Argudo IA. Asistencia mecánica circulatoria de corta duración. *Cir Cardio* 2016; 23 (5): 26-40.
6. García Asenjo M, Kesare Eguren G. Soporte vital extracorpóreo. Oxigenación por membrana extracorpórea. ECMO. *Rev Esp de Perfusion* 2017 (1er semestre); 5-26.
7. Strickland R, Frantz P. Royal Adelaide Hospital. General ICU. ECMO Guidelines. 2009; 1-47.
8. Makdisi G, 1-Wen Kang. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a life-saving technology. *J Thorac Dis* 2015; 7 (4): 166-176.
9. Rupperecht I, Lunz D, Philipp A, Lubnov M, Schmid C. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessels* 2015; 7 (4): 320-326.
10. Banfi C, Pozzi M, Brunner M, et al. Vena-arterial extracorporeal membrane oxygenation: An overview of different cannulation techniques. *J Thorac Dis* 2016; 8 (9): e875-e885.
11. Burgos Lázaro RJ, Sánchez Calle A, Romero Román A, Burgos Frías N, Rivas Ollarzábal J, Campo Cañaveral JL, Varela de Ugarte A, Forteza Gil A. ECMO y trasplanta de pulmón. Comunicación personal.
12. Kaisers U, Kelly KP, Busch T. Liquid ventilation. *Br J Anaesth* 2003; 91: 143-151.
13. Van Neergard K. Neue auffassungen bei einem grundbegriff der atemmechanik; die retraktionskraft der lungin abhängig van oberflachungs panning in den alveolen. *Gesamte Exp Med* 1929; 66: 373-394.
14. Clark LC, Gallan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 152: 1755-1766.
15. Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria - Papadopoulos M. Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth. *Pediatr Res* 1976; 10: 227-231.

16. Anzueta A, Mela J, Caviedes I. Ventilación líquida. Med Intensiva 2001; 25: 200-206.
17. Greenspan JS, Wolfsen MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. J Pediatr 1990; 117: 106-111.
18. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1996; 24: 16-22.
19. Hirschl RB, Pranikoff T, Wisec C, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. J Am Med Assoc 1996; 275: 383-389.

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:

Téllez-de-Peralta G.

Asistencia mecánica respiratoria. ECMO. Ventilación líquida

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 10-21

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev01

NEUROPLASTICIDAD CROSMODAL TÁCTIL: ¿PODRÍA UN CIEGO "VER" MEDIANTE EL TACTO?

TACTILE CROSMODAL NEUROPLASTICITY: COULD A BLIND 'SEE' THROUGH TOUCH?

Tomás Ortiz Alonso

Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Palabras clave:

Neuroplasticidad;
Visión táctil
Tacto pasivo;
Córtex occipital.

Keywords:

Neuroplasticity;
Tactile Vision;
Passive Tactile
Stimulation;
Occipital Cortex.

Resumen

La neuroplasticidad para procesar información táctil que genere una respuesta visual no es todavía bien conocida neurobiológicamente. No obstante, hay estudios que demuestran que el tacto pasivo permite percibir el objeto globalmente y en milisegundos. La percepción visual tiene lugar principalmente en nuestro cerebro y no en nuestros ojos. Este fenómeno se explica desde la neuroplasticidad crosmodal táctil, que consiste en la capacidad cerebral mediante la cual los individuos ciegos reorganizan y activan áreas cerebrales occipitales relacionadas con la visión a través del tacto, desde el córtex parietal primario o desde el tálamo hacia el lóbulo occipital. Es un proceso que se lleva a cabo mediante la experiencia de patrones de estimulación repetitiva táctil a través de las vías somatosensoriales durante largos periodos de tiempo.

La edad de comienzo de la ceguera, así como el momento en el que se inicia la estimulación táctil repetitiva son claves en el desarrollo de nuevas vías hacia el lóbulo occipital responsable de la visión. De hecho se sabe que los niños en los primeros años de vida generan los circuitos neuronales cerebrales mediante la experiencia temprana y la consolidación, tanto estructural como funcional, de las entradas sensoriales, que son a su vez mediadas por una reorganización de proteasas de la matriz extracelular, proceso que solo ocurre durante este período crítico.

La estimulación táctil pasiva diaria y sistemática permitirá una mayor conectividad en las áreas occipitales con una actividad neuronal alterada, como consecuencia de la pérdida de un sistema sensorial -en este caso la vista-. Dicha alteración conlleva, en gran parte, una falta de "poda" de las conexiones sobrantes no activas durante etapas del desarrollo cerebral en el propio lóbulo occipital o alteraciones en la vía del tálamo al lóbulo occipital o ambas.

Abstract

The tactile neuroplasticity of the brain responsible for generating visual response yet remains to be known. However, studies show that, like vision, passive tactile sense enables the object to be perceived globally within milliseconds. The visual perception takes place mainly in our brain and not in our eyes. This can be explained by tactile crossmodal neuroplasticity consisting of the brain capacity that enables blind people to reorganize and activate occipital brain areas, related to vision, through touch, either from the primary parietal cortex or from the thalamus to the occipital lobe. This process is carried out through the experience of tactile repetitive stimulation patterns along the somatosensory pathways over longer periods of time.

The age of onset for blindness, as well as the time at which repetitive tactile stimulation may begin are key in achieving the development of new pathways towards the occipital lobe, which is responsible for vision. In fact, it is known that children in the first years of life generate brain neural circuits by early experience, as well as the structural and functional consolidation of sensory inputs which are mediated in turn by an extracellular matrix proteases reorganization. This process only occurs during such critical period.

Daily and systematic passive tactile stimulation will allow a greater connectivity in those occipital areas whose neuronal activity is altered as a result of a sensory system loss -in this case, sight- which largely entails a lack of pruning of the remaining non-active connections during certain brain development stages from within the occipital lobe and or alteration of the pathway from thalamus to occipital lobe or both.

Autor para la correspondencia

Tomás Ortiz Alonso
Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid
Avenida Complutense, s/n · 28040 Madrid
Tlf.: +34 91 39 41 497 | E-Mail: tortiz@ucm.es

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de que los ciegos puedan ver se basa en el proceso neurobiológico de plasticidad cerebral, que consiste en la capacidad de las neuronas de comunicarse entre ellas, generar conexiones, establecer nuevas rutas cerebrales o reorganizar la estructura cerebral según la experiencia o la estimulación ambiental. Sin embargo, esta potencial habilidad de las neuronas táctiles para procesar información que genere una respuesta visual todavía no es bien conocida y está poco desarrollada por la neurociencia

El tacto es uno de los sentidos más importantes para nuestra supervivencia biológica: es el primer sistema de interacción con el medio ambiente, tanto en el aspecto de subsistencia como en el de interacción social. El tacto, además, nos sirve para reconocer texturas y formas de objetos o lectura de textos en braille a través del modo activo; esto es, utilizando nuestros dedos para explorar y percibir nuestro entorno, lo que conlleva mucho tiempo de análisis de la información. Este sistema de exploración tan lento -que va de las partes al todo- no permite que el cerebro pueda llegar a tener la sensación visual. En cambio, el tacto pasivo permite percibir el objeto globalmente y en milisegundos, al igual que la visión. Si esto es así, ¿se puede ver sin ojos?

Uno de los pioneros de la visión táctil, Bach y Rita (1), llegó a decir que la percepción visual tiene lugar principalmente en nuestro cerebro y no en nuestros ojos. De esta manera, si asumimos que “ver” es la capacidad de crear una representación mental de los objetos, su forma, propiedades, si esto es así, la posibilidad de que nuestros invidentes consigan ver es muy asequible y fácil de llevar a cabo.

Utilizando un modelo de estimulación táctil análogo al modelo visual, el cerebro podrá comprender de forma rápida, global, cognitiva y espacialmente integrada el entorno de forma muy parecida a como lo hace la visión mediante vías cerebrales similares.

La vía visual nace en la retina y llega a los núcleos geniculados laterales del tálamo y de ahí pasa directamente al córtex occipital primario, responsable de la visión, para completar el reconocimiento visual en áreas multimodales temporo-parieto-occipitales, mientras que la vía táctil parte de los receptores táctiles de la mano, llega a los núcleos sensoriales del tálamo y de ahí al córtex parietal primario, responsable de la sensación táctil, para terminar en áreas multimodales cerebrales. Ambas hacen un recorrido similar en el cerebro para llegar al reconocimiento de los objetos (Figura 1).

Con el propósito de conseguir visión táctil en sujetos ciegos necesitamos, por un lado, pasar del tacto activo al tacto pasivo mediante un sistema sustitutorio de estimulación táctil (SSET) (2), que evite el proceso exploratorio, lento, parcial y con movimiento de los dedos, y que permita captar las características espaciales del objeto percibido de forma global, simultánea y en milisegundos y por otro, un sistema de estimulación y entrenamiento

táctil diario que posibilite una neuroplasticidad eficiente, estable y duradera, capaz de generar nuevas conexiones cerebrales que favorezca el “refuerzo de vías orgánicas preestablecidas, la formación de vías nuevas por ramificación y crecimiento progresivo de la arborización dendrítica y terminales nerviosas”, como decía Ramón y Cajal (3). La plasticidad neuronal se lleva a cabo mediante la experiencia de patrones de estimulación repetitiva táctil a través de las vías somatosensoriales. La actividad física regular y sistemática durante mucho tiempo estimula, tanto las conexiones inter- e intra-neuronal como el desarrollo de nuevas células nerviosas, sobre todo en el hipocampo (4,5).

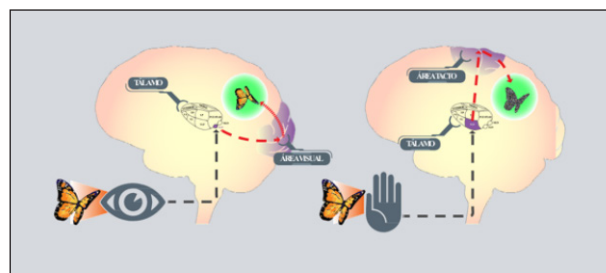


Figura 1. Paralelismo entre las vías cerebrales visuales y táctiles. La vía visual parte desde la retina, llega a los núcleos geniculados laterales del tálamo y de ahí a la corteza occipital primaria. La vía táctil parte de los receptores táctiles de la mano, llega a los núcleos ventrolaterales del tálamo y de ahí, a la corteza parietal primaria

Una de las ventanas de oportunidad de nuestros niños ciegos se da en los primeros años de vida, donde los circuitos neuronales en el cerebro están formados por la experiencia temprana. De hecho se sabe que la consolidación estructural y funcional de las entradas sensoriales están mediadas por una reorganización de proteasas de la matriz extracelular que ocurre solamente durante el período crítico (6-8).

El objetivo de la presente revisión es demostrar las posibilidades que ofrece la puesta en práctica de la estimulación táctil repetitiva pasiva durante varios meses, para generar plasticidad cortical, tanto en áreas occipitales responsables del reconocimiento viso-espacial en sujetos ciegos, como en áreas occipitales primarias responsables de la visión humana.

ESTADO DEL ARTE

Uno de los procesos neurobiológicos que puede ayudarnos a comprender cómo sería posible la visión a través del tacto es la «neuroplasticidad crosmodal», es decir, la capacidad cerebral mediante la cual los individuos ciegos reorganizan y activan áreas cerebrales occipitales relacionadas con la visión para procesar la información sensorial recibida a través del tacto (9-13). En realidad lo que hace el cerebro es desarrollar sistemas compensatorios de organización neurofuncional en las personas ciegas, de tal manera que sean capaces de integrar los estímulos táctiles en un proceso interactivo con el medio que

llega a conseguir procesos sensoriales, perceptivos, cognitivos y emocionales similares a los que se llevan a cabo mediante la visión o la audición.

Si tenemos en cuenta esta perspectiva neurobiológica de la visión, parece menos paradójico preguntarse si el cerebro de una persona ciega puede ver, al menos si concebimos la visión como la capacidad de generar representaciones mentales internas que contienen detalles visuales. Aquí se hace necesario hablar de los «qualia visuales», que consisten en sensaciones ópticas, independientemente del origen de los estímulos. Para desarrollarlos en personas ciegas habrá que hacer uso de sistemas sustitutorios que lleven a cabo un proceso de estimulación táctil cercano o similar al neurobiológico de la visión. Las evidencias científicas demuestran la posibilidad de encontrar los sustratos neurobiológicos de los qualia visuales en ciegos mediante estímulos sensoriales auditivos o táctiles. En un estudio que hemos llevado a cabo, tras exponer a sujetos ciegos a estímulos táctiles de manera repetida y durante un largo período, se ha conseguido activar el lóbulo occipital al mismo tiempo que logrado una sensación subjetiva de qualia visual vinculada a la forma y orientación de estos estímulos hápticos después de un largo tiempo de entrenamiento táctil de líneas (14) (15) (Figura 2).

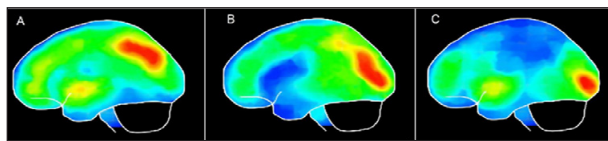


Figura 2. En la imagen se exponen los resultados del análisis de las fuentes cerebrales registradas mediante el electroencefalograma al inicio, mitad y final del entrenamiento táctil pasivo. A: localización de las fuentes bioeléctricas cerebrales de un sujeto ciego en la corteza somatosensorial primaria responsable del procesamiento de la información somatosensorial y del reconocimiento táctil, así como de la corteza auditiva secundaria responsable del reconocimiento verbal auditivo al inicio del estudio. B: localización de fuentes bioeléctricas cerebrales de un sujeto ciego en la corteza somatosensorial secundaria multimodal responsable del reconocimiento de los procesos perceptivos táctiles complejos después de 10.000 estimulaciones táctiles. C: localización de fuentes bioeléctricas cerebrales de un sujeto ciego en la corteza visual primaria responsable del reconocimiento visual después de 500.000 estimulaciones táctiles (en rojo, la máxima actividad estadísticamente significativa en dicha área cerebral).

Lo peculiar de estos resultados es que los sujetos videntes, después de un entrenamiento táctil de varios meses de líneas, no consiguieron ver ni tener qualia visual; en cambio sí consiguieron reconocer las líneas en la palma de la mano. Una posible explicación a este hecho es que la estimulación diaria y continuada del sentido de la vista ha conseguido desarrollar grandes áreas cerebrales para la interpretación de los estímulos visuales, y dejado poco espacio cerebral para otras modalidades sensoriales como el tacto. El proceso visual genera una amplia red de conexiones asociadas con áreas visuales distribuidas en la parte posterior de nuestro cerebro, puesto que la información espacial es principalmente visual, y su automatización es tan alta que la implicación del tacto no tiene una respuesta

eficiente a dicha red neuronal visual; por eso mismo se hace tan difícil que en una persona vidente se pueda llegar mediante neuroplasticidad a áreas visuales primarias que permitan una sensación visual. Sin embargo, en sujetos ciegos, sean tempranos o tardíos, se observa la capacidad de llegar a áreas occipitales mediante la estimulación táctil pasiva, aunque no debemos obviar que la edad influye notablemente en el grado de rapidez y desarrollo cerebral de las áreas occipitales que han recibido esta estimulación táctil, de tal forma que la activación occipital en el ciego temprano parece reflejar plasticidad crosmodal "pura"; por el contrario, observamos que en individuos ciegos tardíos la activación generada es occipito-temporal, como resultado, probablemente, de la mediación de imágenes visuales adquiridas antes de la ceguera (16-18) (Figura 3).

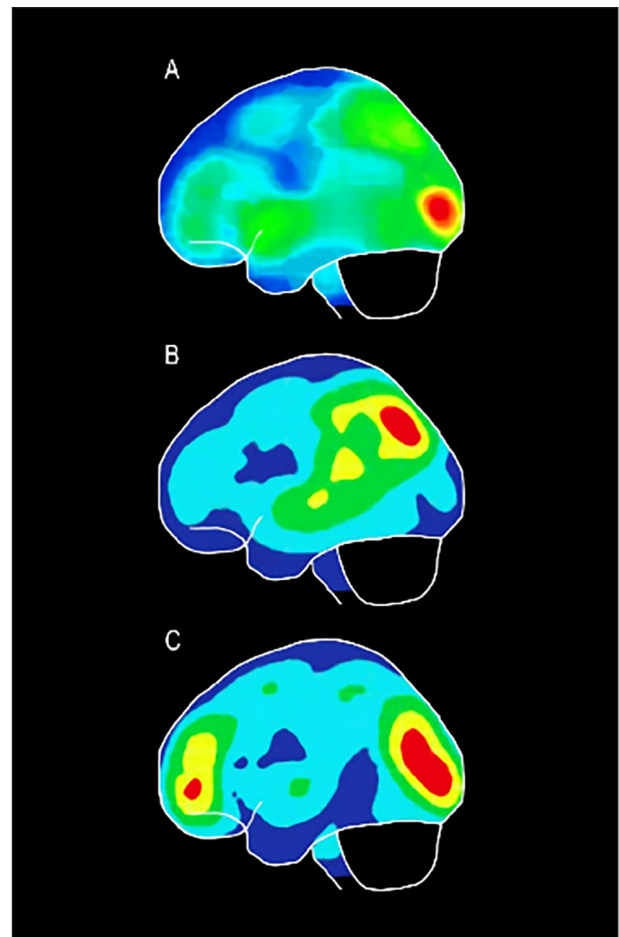


Figura 3. En la imagen se exponen los resultados del análisis de las fuentes cerebrales registradas mediante el electroencefalograma al final del entrenamiento táctil pasivo. A: representa la máxima actividad cerebral localizada en áreas primarias occipitales de una persona ciega que, después de la estimulación táctil pasiva, manifiesta qualia visual. B: representa la máxima actividad cerebral localizada en áreas multimodales parietales de una persona ciega que, después de la estimulación táctil pasiva, no manifiesta qualia visual. C: representa la máxima actividad cerebral localizada en áreas multimodales parietales y frontales de una persona vidente que, después de la estimulación táctil pasiva, no manifiesta qualia visual (en rojo, la máxima actividad estadísticamente significativa en dicha área cerebral).

Nuestras investigaciones concluyen, además, que la estimulación táctil pasiva repetitiva a lo largo de periodos largos de entrenamiento consigue una neuroplasticidad estable y permanente en las áreas occipitales primarias de sujetos ciegos, independientemente de la edad de inicio de la ceguera, y que en algunos casos conlleva qualia visual. Sin embargo, otros investigadores han demostrado que, también en periodos de estimulación de tiempo cortos, tienen lugar procesos de reorganización cerebral, tanto es así que existe incluso evidencia de que los fenómenos de reorganización crosmodal pueden inducirse con muy pocos días, horas o tan solo minutos de inactividad visual y/o actividad táctil (19,20).

Este proceso se debe principalmente a la neuroplasticidad crosmodal, que a través de la estimulación táctil es capaz de activar áreas cerebrales visuales. Lo que hace el cerebro, en definitiva, es otorgar un *output* (p. ej. visual) en una modalidad sensorial distinta de la modalidad de *input* -en nuestro caso, táctil. Otros investigadores (21,22) comprobaron que la lectura braille indujo en sujetos ciegos tempranos respuestas bilaterales en la corteza visual, mientras que la mayoría de los sujetos ciegos tardíos mostraron respuestas solamente ipsilaterales en la corteza occipital inferior; asimismo, encontraron, durante la estimulación vibrotáctil, mayor actividad de la corteza visual en el grupo de ciegos de inicio temprano que en el de inicio tardío, y una disminución de la actividad en cortezas visuales asociativas cuanto más tardía es la aparición de la ceguera (23-26). Un estudio llevado a cabo por Voss y col. (27) demostró que los ciegos tardíos mostraban mayor actividad en áreas visuales ventrales de la corteza occipito-temporal, que los ciegos tempranos, que presentaban una activación mayor en estriado y corteza extraestriada. A la vista de estos datos podríamos decir que, mientras que la activación occipital en el ciego temprano parece reflejar plasticidad crosmodal "pura", la activación occipito-temporal en individuos ciegos tardíos puede ser el resultado de la mediación de imágenes visuales adquiridas antes de la ceguera. Sin obviar lo dicho, Gougoux y col. (28) encontraron que también los estímulos auditivos indujeron un patrón similar de activación en la corteza occipital en ambos grupos de ciegos, tardíos y tempranos, aunque la activación cerebral fue más fuerte en el surco temporal superior izquierdo del grupo de ciegos congénitos frente al grupo de ciegos tardíos y videntes.

CONCLUSIONES

Mediante el entrenamiento táctil pasivo diario, tal y como hemos visto con los niños en los estudios presentados, conseguiremos que personas ciegas desarrollen neuroplasticidad de áreas sensoriales visuales, multimodales y de integración y su consiguiente capacidad de procesar, identificar y reconocer la información sensorial táctil pasiva recibida. La estimulación táctil pasiva diaria y sistemática permitirá una mayor conectividad en áreas occipitales que se encuentran con una actividad

neuronal alterada, como consecuencia de la pérdida de un sistema sensorial (la vista) que conlleva, en gran parte, una falta de poda de las conexiones sobrantes no activas durante etapas del desarrollo cerebral.

A la vista de estos datos, y a pesar de que todavía no está claro el proceso neurofuncional con detalle, podríamos aventurarnos a decir que la aplicación de estímulos táctiles repetitivos pasivos activan áreas somatosensoriales primarias visuales y, a medida que avanza la estimulación táctil, se activan estructuras multimodales capaces de reconocer e identificar los estímulos espaciales, para acabar, al menos en algunos sujetos, en áreas visuales occipitales, lo que ofrece la sensación subjetiva de qualia visual. Los resultados de otras investigaciones, en cambio, favorecen más la plasticidad de la vía tálamo-occipital como responsable del proceso neurofuncional de la visión, mientras que otros establecen una vía crosmodal táctil más lenta que llega a las áreas occipitales pero sin la capacidad de generar visión (13). Una posible explicación es que mediante la visión retina-tálamo-córtex occipital las respuestas son predominantemente excitatorias, mientras que en la vía tacto-córtex-parietal-córtex occipital, vía neuroplasticidad crosmodal, las respuestas son predominantemente inhibitorias (29). Este proceso podría deberse a que no haya una actividad que siga un patrón definido lo suficientemente estable y robusto que consiga la modificación de la función del canal iónico en el axón, las dendritas y el cuerpo celular capaz de producir los cambios específicos necesarios para la plasticidad sináptica de los potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores (30,31).

Dentro del objetivo de acercar al sujeto invidente el modelo visual del individuo vidente, no nos cabe la menor duda de que nuestros avances científicos conseguirán que las personas ciegas, en un futuro, puedan identificar formas, dimensiones, colores, no solo de forma verbal, como hasta ahora lo hacen, sino también de forma perceptiva. Futuros estudios podrán ayudar a entender los procesos neurofisiológicos subyacentes a los fenómenos visuales y al reconocimiento espacial mediante estimulación táctil pasiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bach y Rita, P., Brain mechanisms in sensory substitution. Academic Press. 1972.
2. Bach y Rita, P., Colliins, C.C., Saunders, F.A., White, B., Scadden, L. Vision substitution by tactile image projection. 1969 Nature; 221: 963-964.
3. Ramón y Cajal, S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Gobierno de Aragón, Zaragoza, 1ª edición (edición facsímil), 1889.
4. Van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proc Natl Acad Sci 1996; 96(9): 13427-13431.
5. Gheusi G., Rochefort C. Neurogenesis in the adult brain. Functional consequences. J Soc Biol, 2002, 196(1): 67-76.

6. Shiosaka, S., Yoshida, S. Synaptic microenvironments, structural plasticity, adhesion molecules, proteases and their inhibitors. *Neurosci. Res.* 2000; 37: 85–89.
7. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017, 21(1):23–48.
8. Henschke JU, Oelschlegel AM, Angenstein F, et al. Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. *Brain Struct Funct.* 2018;223(3):1165–1190
9. Merabet, LB., Hamilton, R., Schlaug, G., et al. Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch. *PLoS ONE*, 2008, 3 (8):e3046.
10. Sathian, K. y Stilla, R. Cross-modal plasticity of tactile perception in blindness. *Rest Neurol Neurosci.* 2010, 28 (2):271–281.
11. Stilla, R., Hanna, R., Hu, X., Mariola, E., Deshpande, G., Sathian, K. Neural processing underlying tactile microspatial discrimination in the blind: A functional magnetic resonance imaging study. *J Vision* 2008, 8 (10):1–19.
12. Henschke, J.U., Noesselt, T., Scheich, H., Budinger, E. Possible anatomical pathways for short-latency multisensory integration processes in primary sensory cortices. *Brain Struct Funct* 2015;220:955–977.
13. Muller, F., Niso, G., Samiee, S., Pfitz, M., Baillet, S., Kupers, R. A thalamocortical pathway for fast rerouting of tactile information to occipital cortex in congenital blindness. *Nat Commun* 2019;10:1–9
14. Ortiz T., Poch J., Santos J.M., et al. Occipital enduring neuroplasticity induced by long-term repetitive tactile stimulation: a case report. *Neurocase* 2014;20(3):273–282.
15. Ortiz T., Santos J.M., Generación de experiencias visuales en ciegos mediante estimulación táctil repetitiva. *Ciencia Cognitiva* 2012;6(1): 9–12.
16. Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y. Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: A functional MRI study. *Neuroimage*, 2002; 16 (2):389–400.
17. Sani L, Ricciardi E, Gentili C et al.. Effects of visual experience on the human MTp functional connectivity networks: An fMRI study of motion perception in sighted and congenitally blind individuals. *Front Sys Neurosci* 2010;4:159
18. Collignon O, Dormal G, Albouy G, et al. Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain* 2013;136:2769–2783
19. Boroojerdi B., Bushara K. O., Corwell B. et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cerebral Cortex.* 2002;10 (5):529–534.
20. Facchini, S. Y Aglioti, S.M. Short term light deprivation increases tactile spatial acuity in humans. *Neurology*, 2003; 60 (12):1998–1999.
21. Burton H., Snyder A.Z., Contouro T.E. et al. Adaptive changes in early and late blind: An fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol* 2002; 87 (1):589–607.
22. Burton, H. Visual cortex activity in early and late blind people. *J Neurosci.* 2003; 23 (10):4005–4011.
23. Burton H, Sinclair RJ, McLaren DG. Cortical activity to vibrotactile stimulation: An fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapping*, 2004; 23 (4):210–228
24. Burton, H., McLaren, DG, Sinclair, RJ. Reading embossed capital letters: An fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapping*, 2006; 27 (4):325–339.
25. Burton, H., D. G. McLaren. Visual cortex activation in late-onset, Braille naive blind individuals: An fMRI study during semantic and phonological tasks with heard words. *Neurosci Letters*, 2006; 392 (1–2):38–42.
26. Leo A, Bernardi G, Handjaras G, et al. Increased BOLD variability in the parietal cortex and enhanced parieto-occipital connectivity during tactile perception in congenitally blind individuals. *Neural Plast* 2012;2012:720278
27. Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R.J., et al. Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage*, 2008, 40 (2):746–758.
28. Gougoux F, Belin P, Voss P, et al. Voice perception in blind persons: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurophysiol* 2009; 47 (13):2967–2974.
29. Nasconcelos N., Pantoja J., Belchiora H. et al. Cross-modal responses in the primary visual cortex encode complex objects and correlate with tactile discrimination. *PNAS* 2011;108(37): 15408–15413
30. Karlen SJ, Kahn DM, Krubitzer L. Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 2006;142(3): 843–858
31. Kemenes I., Straub V.A., Nikitin E.S. et al. Role of Delayed Nonsynaptic Neuronal Plasticity in Long-Term Associative Memory. *Curr Biol* 2006;16:1269–1279

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:

Ortiz-Alonso T.

Neuroplasticidad crosmodal táctil

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 22 – 26

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev02

REVISIÓN

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB): LA CURACIÓN COMO OBJETIVO

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)

*José María Fernández-Rañada de la Gándara**Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España***Palabras clave:**LDCGB;
Diagnóstico;
Estrategia
terapéutica;
AloTPH;
CART.**Keywords:**DLBCL;
Diagnostic;
Therapeutic strategy;
AloTPH;
CART.**Resumen**

El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) constituye aproximadamente el 30% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH). Es el más frecuente. En este artículo se analizan los factores pronósticos desde el punto de vista clínico, inmunohistoquímico y molecular, así como las estrategias terapéuticas actuales, incluyendo no solo el papel de la quimioinmunoterapia, sino también el del trasplante autólogo (autoTPH) y alogénico (aloTPH) de progenitores hematopoyéticos, las nuevas drogas y los resultados recientes con la inmunoterapia celular adoptiva, es decir, los avances clínicos que últimamente se han obtenido con la inmunoterapia con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (LT RAQ).

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non Hodgkin lymphoma (NHL), accounting for about 30% of NHLs. This article discusses clinical, immunohistochemical and molecular prognostic factors, as well as current therapeutic strategies. The latter include chemoimmunotherapy, autologous and allogeneic transplantation of haematopoietic progenitors, new drugs and recent findings in cellular adoptive immunotherapy. In other words, this article briefly examines the clinical advances that have recently been made with chimeric antigen receptor T Cell (CAR-T) therapy.

INTRODUCCIÓN

El LDCGB es el más común dentro del amplio grupo de LNH, suponiendo aproximadamente un 30% del total de esta variedad de linfomas. El segundo en orden de frecuencia, dentro de los LNH es el linfoma folicular y es menor la incidencia de otras variedades de LNH, tal como el linfoma linfocítico, el linfoma del manto y los linfomas de zona marginal entre otros tipos menos comunes. Los linfomas de origen T/NK forman aproximadamente el 12% del total de los LNH (1). En síntesis, más de la mitad de todos los LNH son la suma de LDCGB y linfoma folicular (Tabla 1).

El LDCGB es quimioinmunocurable en un 60-70% de los casos y representa un grupo heterogéneo de linfomas que son distintos desde el punto de vista clínico, en su origen celular y en los datos moleculares. Un 10-15% son refractarios al tratamiento de primera línea y otro 15-20% muestran recaída generalmente en los 2 ó 3 primeros años tras el tratamiento. Existen recaídas más tardías, aunque son poco frecuentes y en algunos casos quizás supongan la recidiva de un linfoma folicular transformado. La biopsia ganglionar es imprescindible para el diagnóstico, debiéndose practicar rutinariamente en la muestra los estudios inmunohistoquímicos y moleculares pertinentes.

Tabla 1.- TIPOS DE LNH: FRECUENCIA

| | |
|-------------------------------------|------|
| Linfoma difuso de células grandes B | 30% |
| Linfoma folicular | 25% |
| Linfomas T/NK | 12 % |
| Linfoma marginal (MALT/ganglionar) | 9% |
| Linfoma linfocítico | 7% |
| Linfoma del manto | 6% |

Se acepta internacionalmente desde hace 15-20 años que el LDCGB es un linfoma heterogéneo como veremos posteriormente, no solo desde el punto de vista clínico (2), sino también en cuanto a su origen celular (3,4) y características moleculares (Tabla 2). Desde el punto de vista del origen celular y teniendo en cuenta el perfil de expresión genética se distinguen 3 tipos: los de origen centro germinal (CG), los de célula activada (CA) y los inclasificables. Desde la práctica de la inmunohistoquímica y utilizando algunos algoritmos como el de Hans (5), se distinguen dos tipos: CG y no CG existiendo una alta correlación con los datos obtenidos por el perfil de expresión genética. Los estudios moleculares utilizando las técnicas de hibridación in situ (FISH) han mostrado que en un 5-10% de los LDCGB existe reordenamiento MYC con reordenamiento BCL-2 y/o BCL-6. Este tipo de linfomas se conoce con doble/triple hit (6). En ocasiones existe una sobreexpresión de proteínas MYC y BCL-2 y/o BCL-6 sin traslocación detectable por técnicas de FISH. Estos linfomas se conocen como doble expresadores (DE) (7).

Tabla 2.- LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

| | |
|---|--------|
| Quimioinmunocurable | 60-70% |
| Heterogéneo | |
| *Clínico - IPI | |
| *Origen celular | |
| Perfil genético | |
| Centro germinal | |
| Fenotipo activado | |
| Inclasificable | |
| Inmunohistoquímica | |
| Centrogerminal | |
| No centrogerminal | |
| *Molecular | |
| Doble/triple HIT {5-10%}: MYC + BCL-2 y/o BCL-6 | |
| Doble expresador {sin traslocación FISH}: MYC y BCL-2 y/o BCL-6 | |

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Lo más habitual desde el punto de vista clínico es el debut con adenomegalias, bien localizadas, regionalizadas o diseminadas. Sin embargo, no es rara la participación extraganglionar. El curso de la enfermedad es muy agresivo y en caso de resistencia/recaída (RR) el número de remisiones completas obtenidas con quimioterapia de rescate es pequeño, cercano al 7% y la mediana de supervivencia de aproximadamente 6-7 meses.

Se ha intentado establecer desde el punto de vista clínico el pronóstico de los LDCGB desde hace más de 25 años. Para ello se utilizaron una serie de datos clínicos, en el conocido como índice pronóstico internacional (IPI) (2). Estos datos son la edad, estado general, LDH, número de sitios con afectación extraganglionar y estadio clínico (Tabla 3). El IPI era capaz de discriminar el pronóstico de este tipo de linfomas, que oscilaba en lo que se refiere a la supervivencia global a los 5 años de unas cifras cercanas al 80% para los de bajo riesgo y unos números muy pobres alrededor del 25- 30% para los de riesgo alto (8). El valor del IPI no se modificó con la introducción de la inmunoterapia con Rituximab, el denominado R-IPI (2), que también era capaz de discriminar el pronóstico entre distintos grupos de enfermos.

Tabla 3.- Pronóstico clínico : IPI (previo a Rituximab)

| Parámetros | Grupo de riesgo | % Supervivencia aproximada a 5 años |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Edad | Bajo | 75% |
| Estado general | Bajo-intermedio | 50% |
| LDH | Intermedio-alto | 40% |
| Nº sitios extraganglionares | Alto | 25% |
| Estadio III/IV | | |

HISTOLOGÍA, INMUNOHISTOQUÍMICA Y FISH

Debe de ser desestimada la práctica de la punción-aspiración con carácter diagnóstico. Es imprescindible la obtención de una biopsia adecuada del tumor. Es necesario limitar la biopsia con aguja gruesa a lesiones en zonas inaccesibles, que

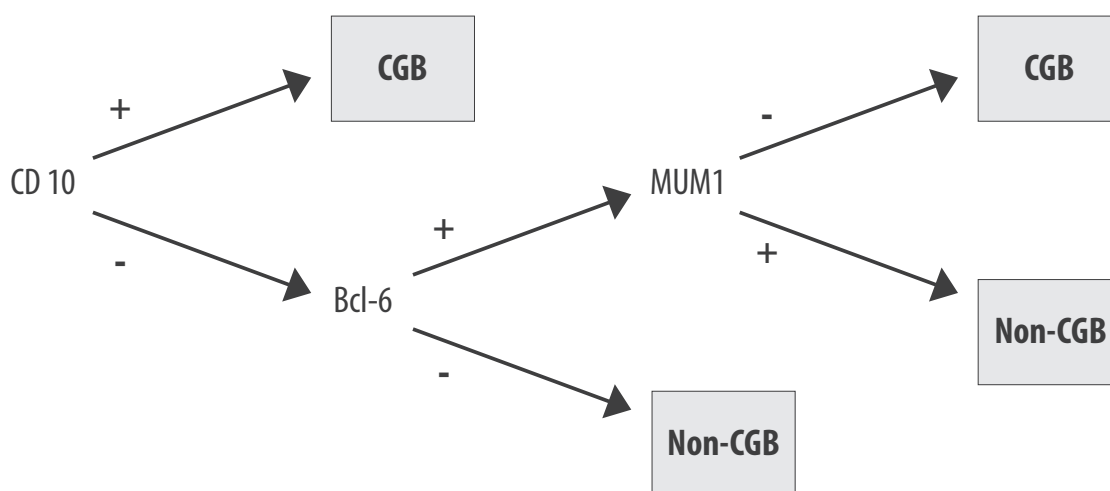
requieran para la obtención de la muestra cirugía abierta. Siempre se deben tener en cuenta las circunstancias clínicas del paciente. Sin embargo, hoy en día, existe una mayor tendencia por razones clínicas y logísticas al empleo de la biopsia con aguja gruesa, dado que no precluye la cirugía abierta posterior, si existe una duda diagnóstica razonable. El PET-TAC, actualmente rutina en la evaluación y el estadiaje del paciente con linfoma agresivo, puede señalar el lugar más interesante para biopsiar. El patrón histológico es característico, con una infiltración difusa por células grandes que destruyen la arquitectura ganglionar y que expresan antígenos pan-B, tal como CD19, CD20, CD22 y CD79a.

El estudio inmunohistoquímico es absolutamente necesario no solamente por razones diagnósticas sino para determinar el origen celular del tumor. El perfil de expresión genética no se utiliza en la práctica clínica por su alto coste y requerimiento del tejido fresco congelado. Empleando las técnicas inmunohistoquímicas y un algoritmo como el de Hans, ya hemos comentado que en razón al origen celular se distinguen 2 tipos: CG y no CG, que incluye CA, y los clasificables, que suponen el 10-15% del total. Existe una buena correlación entre las conclusiones obtenidas a través del algoritmo de Hans con los datos del perfil genético. La concordancia es aproximadamente del 80%. Son de origen CG los CD10+ o los que siendo negativos para el CD10, son positivos para BCL-6 y negativos para MUM1 (Tabla 4). Existe un diferente pronóstico entre los LDCGB de origen CG y CA tras el tratamiento estándar de primera línea con el CHOP-R (9) (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona, y rituximab) obteniéndose claramente mejores resultados en los de origen CG.

El análisis por FISH del tejido ganglionar se ha convertido en rutinario, aunque no en todos los centros. Los LDCGB con reordenamiento MYC y BCL-2 y/o BCL-6 son clasificados como se ha señalado como linfomas doble o triple hit y suponen el 5-10% del total de estos linfomas agresivos, asociándose a un pronóstico claramente adverso. Cuando no existen las traslocaciones por FISH, pero si la sobreexpresión de estas proteínas en el estudio de inmunohistoquímica, se habla de linfomas doble expresadores DE que poseen un pronóstico intermedio entre los que se exhiben doble/triple reordenamiento y los que podríamos denominar convencionales. El estudio de las mutaciones no es habitual en la práctica médica entre otras razones por carecer de trascendencia clínica. Los linfomas con doble/triple reordenamiento han sido introducidos por el OMS en 2016 como una nueva categoría en la clasificación de los LNH, conociéndose como LNH de alto grado con reordenamiento C MYC y BCL-2 y/o BCL-6 (7).

Los LDCGB con doble/triple reordenamiento en el 90% de los casos son de origen CG y expresan en el 95% de las ocasiones BCL-2. Muestran una elevada tasa proliferativa con Ki67 del 90%. Así mismo, muestran unas características clínicas adversas, presentándose en estadios avanzados con elevación de la LDH, afectación de médula ósea y otros lugares extraganglionares, y IPI alto y con un 15% de recaídas en el sistema nervioso central. El pronóstico es muy adverso con la quimioinmunoterapia de primera línea CHOP-R, con supervivencia global superior a los 2 años de solamente una cuarta parte de los enfermos. Es evidente la necesidad de una mejor terapia de primera línea para esta variedad de linfomas (10).

Tabla 4.- CLASIFICACION INMUNOHISTOQUÍMICA DE LOS SUBTIPO LDGB: CGB vs. no CGB



Los LDCGB DE no han sido catalogados por la OMS como una entidad clínica-patológica diferenciada. Los resultados terapéuticos obtenidos con la quimioinmunoterapia estándar de primera línea son intermedios entre los conseguidos con aquellos que muestran doble/triple reordenamiento y los que no lo muestran. Generalmente el origen de los linfomas DE es CA y es relativamente frecuente la afectación del sistema nervioso central. No existen estudios terapéuticos específicos para estos linfomas DE, pero es evidente el papel terapéutico insuficiente del CHOP-R. Se ha sugerido el uso inicial de quimioinmunoterapia tipo DA-EPOCH-R (dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y rituximab).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUAL DE LDCGB

Parece claro que a día de hoy, el tratamiento del LDCGB no puede ser uniforme, sino por el contrario debe atender a las diversas circunstancias clínicas, inmunohistoquímicas y moleculares de cada paciente.

En primer lugar, comentaremos cual es el enfoque actual del tratamiento de los LDCGB sin doble/triple reordenamiento, ni DE. Debemos de distinguir los casos con afectación localizada y aquellos con afectación extensa. El 30-40% de los pacientes muestran afectación localizada y suelen ser de origen CG. En los estadios I no voluminosos con LDH normal, un tratamiento correcto son 3-4 ciclos de CHOP-R-21 y radioterapia en campo afecto (11). Para el resto de los estadios I y II es adecuado el uso de 6 ciclos de CHOP-R-21. En aquellos pacientes con afectación diseminada es correcto la terapia con 6-8 ciclos de CHOP-R-21. El CHOP-R-14 no supone ventaja terapéutica y por el contrario incrementa la toxicidad. Es posible la cura con los tratamientos referidos del 70% de los pacientes con LDCGB sin doble/triple reordenamiento y sin datos de DE.

Para los linfomas con doble/triple reordenamiento y aquellos DE, puede ser más útil la terapia con DA-EPOCH-R, más intensiva, aunque también más tóxica. En estas variedades de linfoma como ya se ha dicho los resultados terapéuticos son más pobres con la inmunoquimioterapia inicial.

En cualquier caso, el 10-15% de estos linfomas agresivos muestra refractariedad inicial al tratamiento y en un 20-25% de los casos sobreviene una recaída, generalmente en los 2-3 primeros años tras la terapia. En esta situación se debe de valorar al paciente para un eventual tratamiento con quimioinmunoterapia de rescate, seguida de autoTPH (12,13) en la estrategia actual de LDCGB. Si el paciente no es candidato a trasplante autólogo por diversas razones, se debe emplear quimioterapia de rescate, trasplante alogénico, ensayos clínicos si están disponibles, terapia celular o si la circunstancias del enfermo son muy precarias cuidados paliativos. Por el contrario,

si el paciente es candidato al autoTPH se debe seleccionar una quimioinmunoterapia de rescate o de segunda línea, seguida del trasplante autólogo. No hay ventaja para el rescate de un tipo de quimioterapia sobre otra, tal como ESHAP-R (etopósido, cisplatino, arabinosido de citosina, prednisona y rituximab), DHAP-R (cisplatino, arabinosido de citosina, prednisona y rituximab), ICE-R (ifosfamida, carboplatino, etopósido) y otras. Nuestro grupo ha utilizado muy preferentemente el ESHAP-R, que permite una buena colecta celular y consigue resultados al menos comparables a los obtenidos con otras pautas. Es muy importante que exista quimiosensibilidad para proceder al trasplante. Con una experiencia acumulada de aproximadamente 25 años a nivel internacional, el 50% de los pacientes RR son susceptibles de quimioterapia de rescate y autólogo, y la mitad de los mismos, es decir aproximadamente el 25-30% del total de pacientes RR son largos supervivientes en remisión.

Si la terapia de segunda línea fracasa el paciente es candidato o bien a trasplante alogénico, alternativamente a terapia celular, ensayos clínicos, quimioterapias de tercera línea o cuidados paliativos.

En pacientes seleccionados con LDCGB se debe de realizar neuroprofilaxis (14). Son candidatos potenciales aquellos con un IPI alto, los pacientes con doble reordenamiento o DE y los que muestran algunas localizaciones específicas como afectación renal/suprarrenal, testicular, medula ósea, mama, ovario y otros. Desde el uso terapéutico del rituximab que penetra en el sistema nervioso central aunque de una manera relativamente escasa, ha disminuido la incidencia de meningitis linfomatosas y la mayor parte de los pacientes con afectación del sistema nervioso central muestran infiltración parenquimatosa. No hay acuerdo en el tipo de neuroprofilaxis y el debate oscila entre la aplicación del metotrexato intratecal o sistémico a altas dosis. Quizá esto último sea lo más apropiado.

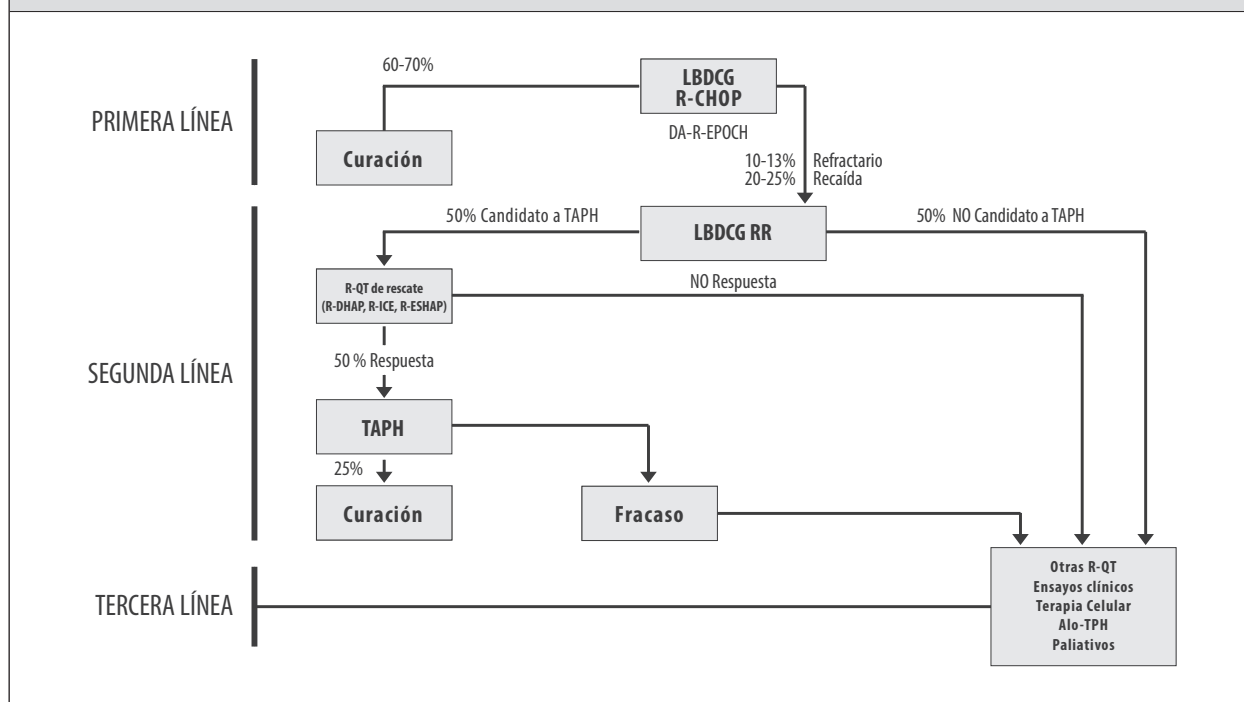
La estrategia terapéutica actual del LDCGB se resume en la (Tabla 5).

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPHA)

Desde la década de 1980 el aloTPH primeramente de médula ósea y posteriormente de progenitores de la sangre periférica han obtenido una masiva expansión internacional. En la actualidad el empleo del aloTPH es mucho más frecuente en procesos malignos mieloides (leucemia aguda mieloide y mielodisplasia) y el autoTPH en procesos linfoides, como linfomas y mielomas.

Sin embargo, existe una amplia experiencia con el alogénico en proceso linfoproliferativos y también concretamente en LDCGB. Usualmente, es una terapia utilizada tras fracaso del autólogo, es decir, en tercera línea en aquellos pacientes cuyas circunstancias lo permitan. En otras palabras,

Tabla 5.- Estrategia actual de LDCGB



en pacientes que muestran quimiosensibilidad, ausencia de disfunción de órganos y una edad no muy avanzada. En buena parte el problema de la edad ha sido solventado con los nuevos procedimientos de aloTPH de intensidad reducida, útiles a cualquier edad especialmente en enfermos mayores y en aquellos que previamente han sufrido tratamientos intensivos de quimioterapia o autoTPH. Es conveniente un plazo de tiempo largo entre el autoTPH y el aloTPH para evitar toxicidad excesiva.

Datos recientes con un gran número de enfermos, concretamente con 1438 de aloTPH de intensidad reducida practicados entre 2008 y 2015 muestran similitud de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con independencia del tipo de donante utilizado en LDCGB (15). Se emplearon donantes familiares HLA idénticos, donantes no emparentados con o sin depleción T y donantes haploidenticos utilizando ciclofosfamida postrasplante. Cerca del 40% de los pacientes mostraban supervivencia libre de progresión a los 3 años y la supervivencia global a 3 años fue aproximadamente un 50%. Claramente, el haplo de intensidad reducida con ciclofosfamida postrasplante, disminuyó la incidencia de enfermedad crónica injerto contra huésped.

Un estudio multicéntrico retrospectivo con 78 enfermos sometidos previamente a diversos tratamientos ha mostrado los resultados del aloTPH en linfoma doble hit y DE (16). La mitad de los casos mostraba refractariedad primaria y el 58% había sido sometido a autoTPH. Todos ellos eran pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con enfermedad quimiosensible. Algo más de un 30% de los LDCGB con doble/triple reordenamiento mostraba una supervivencia libre de progresión a los 4 años.

NUEVOS FÁRMACOS

Numerosos fármacos han sido ensayados en el LDCGB tras fracaso de dos líneas de tratamiento. El bortezomib, la lenalidomida y el ibrutinib no han mostrado resultados claramente favorables y su uso fuera de ensayos clínicos es prácticamente inexistente. Se está investigando el papel de venetoclax y otras drogas. Voy a referirme brevemente a algunas de ellas.

El polatuzumab vedotina es un anticuerpo monoclonal conjugado anti CD79b con la monometil auristatina E (MMAE). El CD79b forma parte del receptor de la célula B y se expresa en la mayoría de estas, pero no en las células germinales. Este fármaco en LDCGB RR ha sido capaz de conseguir en monoterapia un 15% de remisiones completas y asociado a la Bendamustina un 39% de remisiones completas. Recientemente se ha comparado la combinación Polatuzumab vedotina-bendamustina-rituximab frente a bendamustina-rituximab en LDCGB RR.

Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión con una mediana de seguimiento de 22 meses han sido claramente mejores en el primer grupo (17,18). Otros resultados interesantes han sido los obtenidos con MOR208 (anti CD19) combinada a lenalidomida. Así mismo, ha sido ensayado el anticuerpo biespecífico CD3/CD19 blinatumomab que consigue un 19% de respuestas tras 1 ciclo a costa de una toxicidad apreciable neurológica, hematológica y la necesidad de infusión continua durante 8 semanas (19).

INMUNOTERAPIA CELULAR CON LINFOCITOS T CON RECEPTORES ANTIGÉNICOS QUIMÉRICOS (LT RAQ o CAR T CELLS)

Como se ha citado previamente un 30-40% de los pacientes con LDCGB muestran resistencia primaria o recaída tras una remisión de duración variable. La mayoría de los enfermos sufren la recidiva en los primeros 2-3 años tras el tratamiento. La quimioinmunoterapia de rescate generalmente incluyendo platino, seguida de un autoTPH constituye la terapia estándar para todos aquellos pacientes que muestren clara quimiosensibilidad, en ausencia de comorbilidades. La práctica del autoTPH se ha extendido hasta los 70 años de edad, e incluso más en enfermos seleccionados. Sin embargo, solo la mitad de los pacientes con linfoma LDCGB en situación de RR son finalmente candidatos a esta segunda línea de tratamiento. Aproximadamente, un 50% no lo son por ausencia de quimiosensibilidad o padecimiento de comorbilidades. Del 50% de pacientes sometidos al procedimiento del autoTPH solo la mitad son largos supervivientes en remisión completa. En otras palabras, la segunda línea terapéutica consistente en la combinación de quimioinmunoterapia y autoTPH es capaz de curar al 25% de los hipotéticos candidatos a este procedimiento.

En síntesis, los pacientes no candidatos a autoTPH o los que recaen tras el mismo, son susceptibles de tratamiento con quimioterapia de tercera línea, nuevas drogas, ensayos clínicos, trasplante alogénico y recientemente la inmunoterapia con LT RAQ. En general, la quimioterapia como tercera línea ofrece unos resultados pobres, tanto en la consecución de remisiones completas, como en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Esta última se encuentra alrededor de 6-7 meses. El aloTPH es una opción en enfermos quimiosensibles y ofrece una probabilidad de curación aproximadamente a un tercio de los enfermos, a expensas de una alta mortalidad tóxica. Probablemente, estas cifras históricas pueden mejorarse con el empleo del aloTPH no mieloablatoivo o de intensidad reducida. El uso de ciclofosfamida postrasplante, fuera del contexto del trasplante alogénico haploideéntico, en mi opinión merece ser estudiado.

La reciente introducción de la inmunoterapia celular adoptiva con el empleo de LT RAQ ha modificado la panorámica terapéutica en los LDCGB (20). El tratamiento con LT RAQ, presenta algunas ventajas claras con respecto al aloTPH. No es relevante el factor edad y tampoco el factor quimiosensibilidad, este último clave su existencia para la indicación del aloTPH. También la inmunoterapia celular con LT RAQ posee otros inconvenientes. Entre ellos su alto coste, su complejidad técnica y logística y una toxicidad en absoluto desdeñable, singularmente el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad. La implantación de la terapia con LT RAQ ha sido enormemente facilitada por la comercialización de dos productos y posiblemente un tercero en breve plazo. Gilead (axicabtagene-ciloleucel) y Novartis (tisagenlecleucel) han logrado la comercialización de sus productos para el linfoma de célula grande B en RR a dos líneas de

tratamiento y en el caso del último para la leucemia aguda linfoide infantil o juvenil multiresistente. Posiblemente el tercero Lisocabtagene-maraleucel (Celgene/Bristol) puede obtener aprobación en un futuro próximo.

El problema económico que supone este tipo de terapia es un desafío formidable para todos los servicios sanitarios de cualquier país, aunque probablemente lo atenúe el paso del tiempo, la práctica de un mayor número de procedimientos y eventuales soluciones imaginativas. Básicamente, el procedimiento utilizando la red científica y comercial de congelación y aislamiento de células T, inserción del receptor de antígeno quimérico con técnicas de ingeniería genética, expansión de los LT RAQ, congelación, y traslado para infusión intravenosa al paciente previa descongelación.

Para su práctica se requiere, con independencia de los mecanismos regulatorios de cada país, la acreditación por parte de las farmacéuticas implicadas.

Han sido publicados los datos de diversos ensayos, que consiguen aproximadamente un 50% de remisiones completas en casos de LDCGB RR persistiendo una alta proporción de las mismas tras un periodo de seguimiento que en algún estudio en concreto como el ZUMA 1 es de 27 meses. Este ensayo es el que ofrece un mayor tiempo de seguimiento (21). Una variedad de estudios clínicos se encuentran en marcha.

Entre las complicaciones tóxicas más comúnmente asociadas a la terapia con LT RAQ, primordialmente cabe citar el síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad y la aplasia de células B. El síndrome de liberación de citoquinas es frecuente y precoz. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre alta, hipoxia, taquicardia, hipotensión, disfunción cardíaca, edema pulmonar en el contexto de hipermeabilidad capilar, necesitando en los casos graves, ventilación mecánica. Puede observarse disfunción de otros órganos como hígado y riñón, citopenias o infección y ocasionalmente linfocitosis hemafagocítica. El síndrome de neurotoxicidad puede ser muy complejo, y ocurre en general algo más tardíamente con presencia de trastornos de la conciencia, alucinaciones, delirio, afasia, ataxia, déficit focales, somnolencia, y convulsiones. El edema cerebral puede ser muy grave (22).

Los factores que contribuyen al síndrome de liberación de citoquinas son básicamente la elevación de múltiples citoquinas producidas por las células infundidas y por otros linfocitos. La terapia consiste en la aplicación de tocilizumab un inhibidor del receptor IL-6 y esteroides. En general, la neurotoxicidad más seria se asocia a un síndrome de liberación de citoquinas más grave. No existe un acuerdo unánime sobre la clasificación de la severidad del síndrome de la liberación de citoquinas, habiendo sido propuestos varios sistemas. Estas diferencias en la gradación del síndrome de liberación de citoquinas pueden ser responsables, al menos en parte, de las diferencias de incidencia del mismo en los distintos ensayos clínicos.

La hipogammaglobulinemia consecuencia de la aplasia de células B, puede ser combatida con la administración periódica de inmunoglobulinas. Así como la morbilidad imputable al tratamiento con LT RAQ es notable, con frecuente necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la mortalidad referida es relativamente pequeña.

Independientemente de la toxicidad imputada a la terapia de LT RAQ, puede observarse la recaída del proceso linfomatoso. Estas recidivas han sido relacionadas con la pérdida de los LT RAQ y también con la desaparición del antígeno CD19 de las células tumorales.

Es previsible la extensión generalizada de la inmunoterapia con LT RAQ en el LDCGB RR, dado que los resultados son similares a los conseguidos con el aloTPH, tras la administración previa de dos líneas de tratamiento, y con menor toxicidad. Es cierto que aún no existe un seguimiento largo de los resultados con LT RAQ y no existen estudios comparativos directos y aleatorizados con el alogénico. Sin embargo, la terapia con LT RAQ se puede aplicar con independencia de la edad y quimiosensibilidad del linfoma, hechos que amputan muchas veces la posibilidad de trasplante. Se ha especulado con el papel puente de la terapia con LT RAQ para un aloTPH posterior. En cualquier caso, no deja de ser crítica la selección de pacientes para ejecutar este procedimiento. En la Tabla 6 se expresan algunos hechos y controversias entre el aloTPH y la terapia con LT-RAQ.

Tabla 6.- Papel en LDCGB RR AloTPH vs LT RAQ

El aloTPH exige quimiosensibilidad, no así los LT RAQ

Reducción de la importancia de la edad

Expansión de la ciclofosfamida post-trasplante en diversas variedades del alo-TPH.

No hay estudios comparativos. Se deduce de estudios retrospectivos similitud de resultados en pacientes quimiosensible, a expensas de mayor toxicidad en el aloTPH. No seguimiento a largo plazo con LT RAQ (ensayo ZUMA 1, 27 meses)

¿Papel del aloTHP en el LDCGB? ¿Sólo en casos de fracasos de la terapia con LT RAQ? ¿Hay otras medidas?

Resulta clave la selección de los pacientes

En Diciembre/19 en la sesión plenaria de la Asociación Americana de Hematología, se han comunicado resultados esperanzadores con un nuevo monoclonal biespecífico CD3 y CD20 en el tratamiento de los LNH. El Mosunetuzumab consigue remisiones completas en el LNH de mal pronóstico, incluyendo enfermos RR tras la terapia con LT RAQ. Estas remisiones con frecuencia parecen duraderas y el retratamiento es factible para pacientes que han alcanzado la remisión completa y posteriormente han recaído. ¿Potencial competidor para la terapia con LT RAQ?.

Sin ninguna duda, la experiencia clínica en años sucesivos, resolverá algunas de estas posibles controversias y es muy verosímil que podamos observar la ampliación de las indicaciones de la terapia con LT-RAQ, hoy limitada al LDCGB y leucemia aguda linfoblástica infantil-juvenil, a otras patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armitage J, Weisenburger DD. New approach to classifying non Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16(8):2780-2795.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109(5):1857-1861.
3. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med. 2003;198(6):851-862.
4. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 2015;125(1):22-32.
5. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103(1):275-282.
6. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood. 2011;117(8):2319-2331.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
8. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med. 1993;329(14):987-994.
9. Mondello P, Mian M. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP. Hematólogo Oncólogo 2019; 1-12.
10. Cheah CY, Oki Y, Westin JR, et al. A clinician's guide to double hit lymphomas. Br J Haematol. 2015;168(6):784-795.

11. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2258-2263.
12. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-1545.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190.
14. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-3156.
15. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv.* 2019;3(3):360-369.
16. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):514-520.
17. Polson AG, Yu SF, Elkins K, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;110(2):616-623.
18. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):704-715.
19. Cohen JB. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018(1):75-82.
20. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol* 2019;10:1-20.
21. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:31-42.
22. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45-55.

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:

Fernández-Rañada J. M.

Linfoma difuso de célula grande B

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 27 – 34

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev03

REVISIÓN

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ERITROCITOSIS. HEMOGLOBINAS CON ALTA AFINIDAD POR EL OXÍGENO

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ERYTHROCYTOSIS. HEMOGLOBINS WITH HIGH OXYGEN AFFINITY

Ana Villegas Martínez^{1,2}; Ataulfo González Fernández²; Paloma Ropero²; Jorge Martínez Nieto²; Nahir Moreno²; Blanca Colás²; Alberto López²; Celina Benavente²

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Hematología

²Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

Eritrocitosis;
Homeostasis
del oxígeno;
Hemoglobinopatías
con alta afinidad por
el oxígeno.

Keywords:

Erythrocytosis;
Hypoxia-inducible
factors;
Hemoglobinopathies;
High oxygen affinity.

Resumen

Las eritrocitosis se definen como el aumento de la masa eritrocitaria por encima del 25% de su valor normal. Este incremento va paralelo al aumento del valor hematocrito. Se conocía que en situaciones de hipoxia tisular, la eritropoyetina era el mayor estímulo para la síntesis de eritrocitos, pero no se sabía cómo las células detectaban estos cambios y se adaptaban a la disponibilidad del oxígeno. Las investigaciones realizadas por Gregg Semenza, William Kaelin y Peter Ratcliffe acerca de cómo las células perciben y se adaptan a los cambios de oxígeno, les ha merecido en el año 2019 el premio Nobel de Fisiología y Medicina. Describen cómo se lleva a cabo la regulación a nivel celular mediante la identificación de 3 proteínas, el factor inductible por hipoxia (HIF), la proteína prolin hidrolasa (PHD) y el factor supresor de tumores Von Hippel-Lindau (VHL). Estos autores analizan el mecanismo de la homeostasis del oxígeno en situaciones con aporte normal de oxígeno y en situaciones de hipoxia y por lo tanto cómo se realiza la síntesis de eritropoyetina a través del elemento respondedor a la hipoxia (HRE), localizado en la región promotora del gen de la EPO, en las células intersticiales renales peritubulares.

Clasificamos las eritrocitosis en primarias y secundarias y congénitas y adquiridas. Posteriormente se establece el diagnóstico diferencial entre los subtipos de eritrocitosis, iniciando la descripción con los criterios diagnósticos de la policitemia vera.

Se evalúan las pruebas diagnósticas necesarias para realizar su diferenciación junto con el algoritmo aplicable para programar el estudio de las eritrocitosis.

Finalmente exponemos nuestra experiencia sobre hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno, estudiadas en el Hospital Clínico San Carlos, pertenecientes a 34 pacientes de 18 familias con 11 variantes diferentes de hemoglobinopatías. Dos de ellas solamente han sido descritas en nuestro país.

A pesar de tener valores elevados de valor hematocrito y hemoglobina y en dos de ellos asociarse con talasemia y presentar nulos valores de hemoglobina A normal, los pacientes están asintomáticos.

Abstract

Erythrocytosis is defined as the increase in red cell mass above 25% of its normal value. This increase have a parallel increase of hematocrit level.

It was known that in situations of tissue hypoxia erythropoietin was the largest ensurer for erythrocyte synthesis, but it was not known how cells detected these changes and contributed to oxygen availability. The research on oxygen changes of Gregg Semenza, Willian Kaelin and Peter Radcliffe have earned them the 2019 Nobel Price in Physiology and Medicine. They describe how regulations is carried out at the cellular level by identifying 3 proteins, the hypoxia-inducible factor (HIF), prolyl hidrolase domain (PHD) and tumor suppressor factor, Von Hippel-Lindau (VHL). These authors analyze the mechanism of oxygen homeostasis in situations under well-oxygenated conditions and in situations of hypoxia and therefore as erythropoietin synthesis is performed through the hypoxia-responder element (HRE) located in region promoter of the EPO gene in peritubular renal interstitial cells.

Erythrocytosis can be classified either as primary or secondary and can be either congenital and acquired.

Subsequently the differential diagnosis is established between the subtypes of erythrocytosis, initiating the description with the diagnostic criteria of plicythemia vera.

Autor para la correspondencia

Ana Villegas Martínez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

The diagnostic test needed to perform their differentiation are evaluated along with the applicable flow chart to schedule the study of erythrocytosis.

Finally we expose our experience in hemoglobinopathies with high affinity for oxygen studied at the Clinico San Carlos Hospital, belonging to 34 patients from 18 families with 11 different variants of hemoglobinopathies. Two of them have only been described in our country. Despite having high hematocrit and hemoglobin levels and in two of them associated with thalassemia and presenting null values of normal hemoglobin A, patients are asymptomatic

INTRODUCCIÓN

La eritrocitosis se define como el incremento de la masa eritrocitaria (ME) superior al 25% de su valor normal en relación con la edad, sexo y altitud de residencia. Este exceso de hematíes camina paralelo con el incremento del valor hematocrito.

Dadas las dificultades, en el momento actual, para realizar la masa eritrocitaria mediante cromo 51 y el volumen plasmático con Iodo 125, en la práctica asistencial nos referimos a eritrocitosis cuando el valor hematocrito (VH) es superior al 52% en varones y 48% en mujeres, y la hemoglobina (Hb) superior a 18.5 g/dl en varones y 16.5 g/dl en mujeres. Estos valores se acompañan siempre de una elevada masa eritrocitaria (1), sin embargo en casos límite, la determinación por métodos isotópicos puede ser de suma utilidad (2).

Se prefiere utilizar el término de eritrocitosis en detrimento de poliglobulia, reservando el nombre de policitemia vera para la enfermedad clonal, encuadrada dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos. Philadelphia negativos (2).

Al lado de la eritrocitosis absoluta que acabamos de definir, la eritrocitosis relativa hace referencia a un grupo de sujetos cuyo VH se encuentra elevado, pero no existe aumento de masa eritrocitaria, sino una disminución del volumen plasmático (3) por pérdida de líquido intravascular y consiguiente hemoconcentración. Es debido a diferentes causas como diarrea severa, vómitos, quemaduras, etc.

El síndrome de Gaisböck es una eritrocitosis relativa denominada también pseudopoliglobulia o poliglobulia de estrés, en pacientes generalmente fumadores, obesos, estresados, hipertensos y con hiperlipidemia e hiperglucemia. Mejoran con dieta adecuada, ejercicio físico, control de la ansiedad y el abandono del tabaco.

En esta revisión solamente nos vamos a referir a las eritrocitosis absolutas. El objetivo de este trabajo es evaluar las causas de eritrocitosis, su mecanismo de producción y por lo tanto los mecanismos que regulan la homeostasis del oxígeno, la clasificación de las eritrocitosis y finalmente analizar brevemente el grupo de eritrocitosis cuya etiología es la presencia de una hemoglobina anormal con alta afinidad por el oxígeno.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ERITROPOYESIS

1.- Eritropoyetina. Formación de eritrocitos

Se conocía desde la conquista de América por Hernán Cortés y Pizarro que el mal de altura se producía al transitar y pelear los soldados españoles por estas elevadas altitudes (4). Este hecho se confirma en 1875 por D. Jourdanet, que demuestra como los sujetos que viven en lugares de elevada altitud, con bajas presiones de O₂, tienen aumento de hematíes y la sangre más viscosa que los que habitan al nivel del mar. En 1906 P. Carnot y C de Flandre son los primeros que sugieren que la hipoxia genera un factor humoral que es capaz de producir eritrocitos a la que denominan "hemopoyetina". AJ Erslev en 1953 describe esta hormona y la denomina eritropoyetina (EPO) y T Miyata en 1977 purifica la EPO en la orina de los pacientes anémicos. A lo largo de los años los avances en el campo de la biología molecular confirman que la hipoxia (niveles de oxígeno disminuidos, como sucede en la altitud) regula la producción de eritrocitos debido al incremento de EPO y establecen el mecanismo molecular de la vía de los sensores del oxígeno (5). El gen de la EPO se clonó en 1985.

La EPO se produce en las células intersticiales corticales peritubulares y su producción está en relación con el nivel de saturación de oxígeno de la hemoglobina. El mayor estímulo fisiológico para la producción de EPO es la disminución de aporte de oxígeno a los tejidos. Ante situaciones de hipoxia su secreción se incrementa centenares de veces con el consiguiente incremento de la eritropoyesis.

La EPO se une a su receptor (EPOR) en la superficie de los precursores eritroides (BFU-E), proeritroblastos y eritroblastos basófilos. La interacción de EPO con su receptor produce cambios conformacionales en EPOR, como su dimerización y su posterior fosforilización y asociación con la proteína citoplasmática tirosinkinasa "Janus Tyrosine kinase 2" (JAK 2) (6) JAK 2 se fosforiliza e inicia la señalización transcripcional de la vía STAT5, que así mismo se fosforiliza se transfiere al núcleo y activa numerosas vías de señalización y transcripción de señales, como la división y diferenciación de las células eritroides, y por otra parte a través de la activación de genes antiapoptóticos, como Bcl-XL inhibe la apoptosis de eritroblastos, regulando de este modo la producción y control de la masa eritrocitaria. La señalización de EPOR puede bloquearse por diferentes proteínas como SOCS o SHP-1 (4, 7, 8).

La expansión de las células precursoras eritroides se produce por un incremento de la activación transcripcional del gen EPO a nivel del elemento respondedor a hipoxia “hipoxia-responsive element” (HRE) localizado en la región 3' promotora del gen EPO (9).

2.- Homeostasis del oxígeno. Vía de los sensores de oxígeno.

Las investigaciones realizadas por William G Kaelin, Peter J Ratcliffe y Gregg L Semenza, acerca de cómo las células detectan y se adaptan a los cambios de oxígeno les ha merecido en el año 2019 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

La función fundamental de la hemoglobina es el transporte de O₂ a los tejidos. Esta función la realizan merced a la capacidad de captar oxígeno a nivel de los alveolos pulmonares y liberarlo en los capilares de los diferentes tejidos.

El oxígeno es indispensable para el desarrollo y supervivencia de los seres vivos. Participa en la fosforilización oxidativa que transfiere la energía química almacenada en los enlaces de carbono de las moléculas orgánicas, al enlace de fosfato de alta energía del ATP, que se utiliza en las reacciones fisicoquímicas de las células (10). Los organismos han desarrollado estrategias para adaptarse a diferentes niveles de O₂, hecho que se ha asociado con el desarrollo del sistema respiratorio, circulatorio o nervioso, diseñados para obtener y distribuir eficientemente el O₂ a millones de células en el organismo de los seres superiores (10).

Aunque se sabía que la EPO era el mayor estímulo que regulaba la síntesis de la eritropoyesis, es gracias a los trabajos de Semenza, Kaelin y Ratcliffe como se identifica y lleva a cabo esta regulación a nivel celular (10, 11). La respuesta celular a la hipoxia está controlada por una serie de factores de transcripción denominados factores inductibles por hipoxia (HIF), que juegan un papel esencial en la homeostasis del oxígeno tanto durante el período embrionario, como en la vida postnatal. HIF está compuesto por dos unidades formando un heterodímero, HIF α y HIF β , pertenecientes a la familia de PAS. Hay 3 isoformas de HIF α : HIF1 α , HIF2 α y HIF3 α , que se sintetizan continuamente en respuesta a la hipoxia (12) HIF2 α es la isoforma esencial en la regulación de EPO y juega un papel importante no sólo en la eritropoyesis, sino en la vascularización y en el desarrollo pulmonar (10). Tanto la isoforma HIF1 α , como HIF2 α contienen 2 dominios de transactivación a nivel N terminal (NTAD) y C terminal (CTAD). (11). HIF1 α se expresa en numerosas células, mientras que HIF 2 α se encuentra limitado a células endoteliales, cardiomiocitos, hepatocitos, células de la glia y células intersticiales del riñón.

En situaciones con tensión normal de oxígeno o normoxia una prolil hidrolasa 2 (PHD2) (13, 14) que utiliza O₂ como sustrato, hidroliza los dos residuos de prolina de HIF2 α en su región N terminal. Hay 3 isoenzimas PHD 1, 2 y 3 (12), pero PHD 2 es la que cataliza la hidrolización prolínica de HIF α . Los

residuos hidrolizados de HIF α se unen a la proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (VHL) que es sensible a la ubiquitinación por el complejo E2-ubiquitin ligada y posteriormente degradado por el proteasoma celular (11), impidiendo por lo tanto su transcripción génica y la síntesis de EPO (12).

En situaciones de hipoxia, con cantidades limitadas de oxígeno, la hidroxilación de las subunidades de HIF α es muy lenta, escapa a la unión con la proteína VHL y por lo tanto a la degradación por el proteasoma. Se estabiliza y se acumula en el citoplasma, posteriormente se transfiere al núcleo en donde se dimeriza con HIF β formando un heterodímero activo (15), que permite la expresión del gen EPO a nivel del DNA de la región del elemento respondedor a la hipoxia (HRE).

Por lo tanto la respuesta celular a la hipoxia está controlada por una familia de factores transcripcionales, factores inductibles por hipoxia o HIF, cuyo factor HIF α puede considerarse como el factor clave en la regulación de la homeostasis del oxígeno. La importancia de las tres proteínas HIF2 α , PHD2 y VHL está sustentada por las eritrocitosis congénitas que se producen cuando existen mutaciones de estos tres factores.

HIF α no sólo actúa a nivel de la eritropoyesis, sino que además más de 300 genes se regulan transcripcionalmente por HIF α y están involucrados en la proliferación y supervivencia de células, angiogénesis, condrogénesis, adipogénesis, regulación del metabolismo de la glucosa, regulación del ciclo celular y además participa activamente en la regulación del hierro como síntesis de DMT1 (transportador de metales bivalentes 1), citocromo reductasa duodenal (Dcytb), transferrina, receptor de la transferrina (TFR1), ferroportina, síntesis del hemo (ALAS2) y producción de cadenas de globina (GATA-1) (10, 16).

Mención aparte merece la relación de HIF1 α y HIF2 α con la proliferación celular de las células cancerosas. Se han encontrado niveles aumentados de ambas proteínas en las biopsias tumorales de cánceres de vesícula, cerebro, mama, colon, cervix, endometrio, cabeza y cuello, pulmones, ovario, páncreas, próstata, recto, y estómago (10). Semenza también ha demostrado que el incremento de la expresión de HIF1 α aumenta el crecimiento tumoral, mientras que la pérdida de su actividad disminuye su crecimiento (17). En el momento actual drogas que inhiben HIF1 están siendo investigadas como dianas terapéuticas para el tratamiento de diferentes tumores sólidos (10).

3.- Transporte de oxígeno a los tejidos.

La oxigenación de los tejidos se realiza a través del oxígeno contenido en la hemoglobina, que se une al hierro en el estado ferroso en el bolsillo del hemo (1), próximo a la histidina distal, del segmento E de la cadena de globina (E7). Esta histidina impide que el oxígeno pueda penetrar al interior del hemo, unirse al hierro del hemo vecino y formarse metahe-moglobina.

La hemoglobina está formada por un tetrámero (3), en donde la unión de la primera molécula de oxígeno facilita la entrada de las otras moléculas al resto de las cadenas de globinas. La primera molécula desestabiliza la configuración de la desoxihemoglobina, creando puentes de unión que facilitan la entrada de la siguiente molécula, y así de la tercera y cuarta. Esto constituye el efecto denominado hemo-hemo. Y se produce porque la hemoglobina puede tener dos configuraciones: deoxihemoglobina, forma tensa o T y oxihemoglobina forma relajada o R. La primera presenta baja afinidad por el oxígeno, mientras que la configuración R tiene una alta afinidad. Durante la oxigenación se produce un cambio alostérico de la forma T a la R, que permite un aumento considerable de la afinidad por el O₂. En los pulmones la presión parcial de oxígeno es elevada y la Hb se satura al 100%, mientras que en los tejidos la presión parcial disminuye y el proceso de desoxigenación se produce de manera inversa, acelerándose la liberación de oxígeno a medida que se sueltan las moléculas de gas. Estos cambios configuracionales y reversibles de la captación y suelta de oxígeno pueden expresarse por la forma sigmoidea de la curva de disociación de la Hb, en la que la P50 representa la presión parcial de oxígeno en la cual el 50% de la Hb se encuentra saturada. La hemoglobina tetramérica del adulto tiene una P50 de 26 mm Hg (± 1.6). Varios factores pueden influenciar la misma como CO₂, temperatura, PH y el 2,3 bífosfoglicerato (2,3 BPG), factor que influye en gran medida en el desplazamiento de la curva de disociación de la Hb. Cuando se elimina el oxígeno se facilita la entrada del metabolito 2,3 BPG al interior del tetrámero de Hb (en la configuración desoxihemoglobina). Su aumento, al unirse con las dos cadenas de beta globina, desplaza la curva a la derecha, liberando el O₂. Su disminución conlleva un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno con desplazamiento hacia la izquierda (18).

CLASIFICACIÓN DE LAS ERITROCITOSIS

Las eritrocitosis pueden clasificarse en congénitas y adquiridas, y dentro de estas en primarias, es decir, con defectos intrínsecos de los hematíes y EPO independientes o secundarias debidas al exceso de la producción de eritropoyetina (Tablas 1,2, 3, y 4).

Dentro del primer grupo, eritrocitosis primarias congénitas, con un defecto intrínseco de los precursores eritroides, sólo se ha descrito la eritrocitosis congénita tipo 1 (ECYT 1), producida por la mutación del gen receptor de EPO (EPOR). Consiste en una eritrocitosis con bajos niveles de EPO, formación de colonias eritroides espontáneas sin la adición de EPO al medio de cultivo e hipersensibilidad de los progenitores hematopoyéticos a la eritropoyetina (19). Los pacientes son generalmente asintomáticos o con síntomas leves, sin embargo se han descrito pacientes con complicaciones severas como hipertensión arterial, trombosis venosas profundas y enfermedad coronaria (Tabla 1).

Tabla 1.- Eritrocitosis clasificación

1. Eritrocitosis primarias
 - a. Congénita: mutación de EPOR (ECYT 1)
 - b. Adquirida: policitemia vera
2. Eritrocitosis secundarias
 - a. Congénitas
 - b. Adquiridas

La enfermedad encuadrada dentro de las eritrocitosis primarias adquiridas, la constituye la policitemia vera (PV) que se engloba dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos Philadelphia negativos (2, 3, 20). En 95% de los casos de PV se ha encontrado una mutación somática del gen JAK2, en el exón 14 que genera el cambio de valina por fenilalanina en el aminoácido 617 de la cadena proteica. En un 3% de los casos la mutación se produce en el exón 12 (20). Los criterios diagnósticos de la PV se han modificado en el año 2016 por la OMS, con el objeto de establecer el diagnóstico precoz con la trombocitosis esencial, que en un 50% de los casos puede tener mutación del JAK2 y que en los estadios iniciales también puede cursar con leve eritrocitosis. Las cifras de hemoglobina son diagnósticas con >16.5 g/dl en el varón, >16 g/dl en la mujer y el valor hematocrito $>49\%$ en varones y 48% en mujeres, si además se cumplen los demás criterios (Tabla 4).

Las eritrocitosis secundarias pueden ser congénitas y adquiridas. En ellas no existen defectos intrínsecos de los hematíes y tienen niveles de eritropoyetina normales o elevados.

Dentro de las congénitas (ECYT) en primer lugar contemplamos un grupo de eritrocitosis en las que se describen mutaciones de genes en relación con la homeostasis del oxígeno (21) (Tabla 2):

- Eritrocitosis congénita tipo 2 (ECYT 2), es la producida por la mutación del gen supresor de tumor Von Hippel-Lindau (gen VHL). Los primeros casos fueron descritos en la región rusa de Chuvash, en donde es endémica (7, 22, 23). Se han descrito casos en otros grupos étnicos, con diferentes mutaciones del gen VHL. En la región de Chuvash se produce por el cambio de arginina por triptófano en el aminoácido 598 de la proteína VHL, en estado homocigoto. En la sintomatología puede observarse rubor, hemangiomas vertebrales y eventos trombóticos arteriales y venosos (19).
- Eritrocitosis congénita tipo 3 (ECYT 3). Está producida por la mutación del gen EGLN1, que codifica la proteína PHD2 (19, 23). Se han descrito 24 casos. La herencia es autosómica dominante (19).

- Eritrocitosis congénita tipo 4 (ECYT 4). Se trata de una mutación del gen EPAS1, que codifica el factor de transcripción, factor inductible por hipoxia, HIF2 α . La mutación consiste en un cambio de aminoácido (G537W) producida por la mutación del gen en el exón 12 (1609 G>T). Es autosómica dominante. Se han descrito otras mutaciones con diferentes variantes de HIF2 α (24). El cambio de aminoácido impide la hidrolización de los residuos de prolina de HIF2 α y por lo tanto su unión a la proteína VHL y la destrucción por el proteasoma. Los niveles de EPO están elevados.

Tabla 2.- Eritrocitosis clasificación. Congénitas

Congénitas primarias

| | | | | |
|--------|----------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| ECYT 1 | Gen EPOR | Cromosoma 19p 13.2 | Herencia Dominante | Proteína Receptor EPO (EPOR) |
|--------|----------|--------------------|--------------------|------------------------------|

Congénitas secundarias: Vías sensores de oxígeno

| | | | | |
|--------|-------|---------|-----------|--|
| ECYT 2 | VHL | 3p 25.3 | Recesiva* | Hippel-Lindau (VHL) |
| ECYT 3 | EGLNI | 1q 42.1 | Dominante | Prolil- Hidrolasa (PDH2) |
| ECYT 4 | EPAS1 | 2p 21 | Dominante | Factor Inductible Hipoxia (HIF2 α) |

Otras

Alta afinidad por el oxígeno

| | | | | |
|------|------|-------|-----------|-------------------------------|
| HB | HB | 11;16 | Dominante | Hemoglobinas (Hb) |
| BFGM | BFGM | 7q 33 | Recesiva | Bifosfoglicerol mutasa (BPGM) |

Algunos pacientes de este grupo de enfermedades congénitas se acompañan de tumores neuroendocrinos (15).

Hemoglobinas con alta afinidad por el oxígeno

La primera descripción de una hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno la realizó Charache en el año 1966 (25) en un paciente de 81 años con Hb de 19.9 g/dl, y la denominó Hb Chesapeake. Desde entonces se han descrito más de 100 variantes con un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, que comentaremos posteriormente más ampliamente.

Una eritrocitosis congénita extraordinariamente rara, sólo se han descrito 3 casos en la literatura (23), se debe a la mutación del gen codificante de la enzima 2,3 difosforigliceromutasa, que actúa en la vía glicolítica a través del ciclo de Rappaport-Luebering y cataliza la conversión de 1,3 BPG en 2,3 BPG, y por lo tanto al disminuir el 2,3 BPG aumenta la afinidad de la Hb por el oxígeno, con poca cesión a los tejidos, hipoxia e incremento de EPO y eritrocitosis.

Finalmente la metahemoglobina también puede producir cianosis y eritrocitosis.

ERITROCITOSIS SECUNDARIAS ADQUIRIDAS

Son las más frecuentes y afectan a un gran número de pacientes en la clínica médica. Se caracterizan por tener una EPO normal o aumentada, y de ahí que también se las denomine EPO dependientes. Los precursores son normales, así como las vías congénitas de regulación de EPO y de los sensores de oxígeno (Tablas 2,3 y 4).

En general son consecuencia de una producción de EPO aumentada. Las más frecuentes se originan como consecuencia de hipoxia y presentan una respuesta apropiada a la síntesis de EPO. Otras son consecuencia de la producción ectópica de EPO, sin hipoxia, y son debidas a la síntesis de EPO neoplásica (1, 4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante una eritrocitosis confirmada lo primero que hay que excluir es la policitemia vera (PV), dado que es una enfermedad clonal que en un 30% y 10% de los casos respectivamente puede evolucionar a mielofibrosis o a leucemia aguda mieloblástica, con una supervivencia disminuida en relación con la población normal (2, 20).

Los criterios para el diagnóstico de PV, en el momento actual, son los dictados por la OMS en el año 2016 (Tabla 5). Hay tres criterios mayores y un criterio menor. Para el diagnóstico se requiere la presencia de los 3 criterios mayores o de 2 criterios mayores junto al criterio menor (20).

Por lo tanto, ante una eritrocitosis absoluta, además de una historia clínica detallada reseñando antecedentes familiares y una exploración física completa, hay que

Tabla 3.- Eritrocitosis secundarias: clasificación

| |
|--|
| Adquiridas |
| a. EPO incrementada en respuesta situaciones hipoxia |
| <p>Hipoxia sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad pulmonar crónica - Síndromes de hipoventilación: obesidad, enfermedades neurológicas - Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) - Comunicación cardiopulmonar derecha/izquierda - Intoxicación crónica por Co: fumadores, braseros, motores - Residentes en altitudes elevadas: > 2500 <p>Hipoxia renal local</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis de la arteria renal - Quistes renales y riñón poliquístico/Hidromefrosis - Trasplante renal |
| b. EPO incrementada sin hipoxia |
| <p>Hipoxia sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumores productores de EPO <ul style="list-style-type: none"> > carcinoma de células renales > carcinoma hepatocelular > hemangioblastoma cerebeloso > feocromocitoma > leiomiomas uterinos <p>Fármaco: aporte exógeno de EPO. Andrógenos</p> <p>Otros: Síndrome de TEMPI</p> |
| 3. Eritrocitosis idiopáticas |

confirmar en el hemograma nuevamente la existencia de eritrocitosis y valorar si existen otras citosis. En los datos de bioquímica no hay que olvidar ácido úrico, función renal, LDH, perfil hepático y sedimento urinario; así como determinación de EPO y de JAK2, y la gasometría arterial (saturación de O₂).

Tabla 4.- Criterios diagnósticos de la policitemia vera

Criterios mayores

1. Hb > 16,5 g/dl en varones y 16 g/dl en mujeres
VH > 49% en varones y > 48% en mujeres o masa eritrocitaria > 25% de la normalidad
2. Biopsia de médula ósea, que demuestra hiperplasia (pammielosis) con proliferación eritroide, granulocitos y megariocitos
3. Presencia de la mutación JAK2, V617F ó del exón 12

Criterios menores

- Eritropoyetina sérica por debajo del valor normal

Si la EPO es baja y existen otros criterios de PV como JAK positivo, etc., contemplar el diagnóstico de PV.

Si hay historia familiar y la EPO es normal o elevada, por ser más frecuentes que el resto de las eritrocitosis congénitas, descartar hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno y por lo tanto, realizar P50 y secuenciación de cadenas de globina. Pensar también en la vía de los sensores de O₂ (1, 4, 19).

Dada la frecuencia de las eritrocitosis adquiridas secundarias en relación con la hipoxia, realizar una saturación arterial de O₂, y si es menor del 92-94%, pensar en enfermedad pulmonar. Deben realizarse estudios radiológicos, radiografía de tórax, ecografía abdominal (en este caso para descartar enfermedades renales como poliquistosis, hidronefrosis, tumores y trasplante renal). Son causa frecuente de eritrocitosis las enfermedades pulmonares obstructivas y el síndrome de hipoventilación pulmonar, así como las comunicaciones cardíacas derecha izquierda o bien los "shunt" pulmonares.

Así mismo, realizar carboxihemoglobina por la frecuencia de eritrocitosis asociada al hábito tabaquismo y metahe-moglobina y polisomnografía por ser la apnea del sueño (15) una causa común de eritrocitosis. La polisomnografía registra la saturación de oxígeno durante el sueño y puede demostrar saturación de O₂ normal diurna, y sin embargo una reducción del 20% durante el sueño (1). Esta asociación de hipoxemia nocturna y eritrocitosis no se ha confirmado en algunos estudios (26).

En el síndrome de TEMPI se ha demostrado eritrocitosis con EPO elevada, telangectasias, gammapatía monoclonal, y "shunt" intrapulmonar (1, 4). La etiología no es bien conocida, pero el hecho que pueden mejorar con borteomib puede deberse al efecto de la paraproteína sobre algún factor regulador de HIF (27).

Numerosos tumores benignos y malignos pueden producir EPO ectópica, y con la consiguiente eritro-

citosis. Dentro de los benignos miomas uterinos, hemangioblastomas del sistema nervioso central, y malignos como hepatocarcinoma, carcinoma renal....

Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de las eritrocitosis debe de hacerse en una bien documentada historia familiar y personal, con la realización de exploraciones pertinentes (ecografía, resonancia magnética, TAC y polisomnografía...), y determinaciones como saturación de oxígeno, EPO, estudio de JAK2, P50 y estudios de biología molecular (28)(Tabla 5).

Tabla 5.- Eritrocitosis: pruebas necesarias diagnóstico

| |
|---|
| Hemograma |
| Comprobar cifras |
| Datos bioquímicos |
| LDH, perfil hepático |
| Función renal con sedimento urinario |
| Determinación de EPO |
| JAK2 (V617F). Si negativa exón 12 |
| Gasometría arterial (saturación de O2) |
| Carboxihemoglobina |
| Estudios radiológicos: (RX tórax, ecografía abdominal, TAC, RM) |
| Polisomnografía |
| P50 |
| Secuenciación paneles de genes |

Aun así, persiste un grupo de eritrocitos idiopáticas que no se conoce la causa y por lo tanto tampoco el tratamiento. Afortunadamente con una buena planificación y el estudio de paneles de secuenciación masiva cada vez son menores. Algunos autores incluso dudan de su existencia (3).

HEMOGLOBINOPATÍAS POR ALTA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXÍGENO

Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos más comunes en la población mundial y pueden ser debidos a defectos de síntesis de una o más cadenas de globina -talasemias- o bien a la síntesis anormal de una cadena, generalmente por cambio de un aminoácido por otro y son las hemoglobinopatías estructurales o variantes de hemoglobina. Se han descrito más de 1000 variantes de hemoglobina normal. El 95% de ellas se deben a la sustitución de un aminoácido en las cadenas α o β de globina y en

menor número en las γ . Dependiendo de la naturaleza del aminoácido mutado y de su posición dentro de la cadena de globina pueden producirse alteraciones en la solubilidad, la estabilidad o bien en la función de la hemoglobina. Sin embargo más de la mitad son asintomáticos, tanto clínica como fenotípicamente.

Cuando los cambios se producen en aminoácidos que involucran a la estructura de la hemoglobina, que son críticos para la función transportadora de oxígeno, se puede producir alteración de la afinidad de la Hb por el O₂, bien por exceso (18,29) o bien por baja afinidad, en ocasiones con cianosis (30).

En las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno hay falta de liberación del mismo en los tejidos y por lo tanto hipoxia tisular, con incremento en la síntesis de EPO y consecuentemente eritrocitosis secundaria.

En la estructura cuaternaria de la hemoglobina existen aminoácidos muy estables y críticos, cuyo cambio puede desestabilizar la configuración desoxi-hemoglobina y por lo tanto la curva de disociación de la Hb y la P50. Cambios de aminoácidos a nivel de la unión $\alpha_1\beta_2$ ($\alpha_1\beta_1$) en la región C terminal, en puntos de unión de 2,3 BPG o en aminoácidos ubicados en el bolsillo del hemo pueden producir aumento de la afinidad de la Hb por el O₂, con P50 disminuida (18, 31).

Se han descrito alrededor de 100 mutaciones diferentes que producen incremento de la afinidad, la mayoría en la cadena β . Sólo un 20% afectan a la cadena α .

En el estudio es fundamental valorar la historia familiar, dado que pueden observarse varios miembros de la familia afectados, con eritrocitosis. La herencia es autosómica dominante.

Para su tipificación es necesario realizar estudio convencional de hemoglobinas, HPLC de intercambio iónico, HPLC de cadenas de globina y secuenciación de la cadena de globina mutada. Alrededor de un 30% de los casos tienen el estudio de hemoglobinas alterado, mientras que siempre se separa la cadena de globina mutada por HPLC de fase reversa.

Es obligatorio realizar la P50, que en todos los casos está disminuida, y el estudio molecular de la mutación (18).

En el Servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, hemos estudiado 34 pacientes correspondientes a 17 familias españolas no relacionadas entre sí con 10 diferentes hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno. Estos pacientes han podido controlarse durante más de 10 años, y ninguno ha presentado complicaciones trombóticas venosas o arteriales. Tampoco se ha observado, en pacientes embarazadas, pérdidas fetales.

De los 10 tipos diferentes de hemoglobinopatía, 8 ya habían sido descritas previamente y dos (Hb Badalona y Hb La Coruña) (32, 33), las hemos caracterizado molecularmente por primera vez en el laboratorio del Clínico San Carlos.

Cuatro familias (6 casos) presentan Hb San Diego, cinco familias (13 casos) tienen Hb Johnstown, las restantes hemoglobinopatías sólo se han descrito en una familia.

En cuatro de ellas el cambio del aminoácido se produce en la zona de unión $\alpha_1\beta_2$, en donde se realiza el cambio de configuración de la molécula durante la oxigenación, de T a R (Hb San Diego, Hb Johnstown. Hb Malmö, Hb Columbia-Missuri). En dos variantes Hb Strasbourg y Hb Siracuse, por cambio de un aminoácido en la unión con el 2,3 BPG. En las hemoglobinopatías de origen español –Hb Badalona y Hb La Coruña– en la región de contacto con el hemo, y en la Hb Bethesda la mutación afecta a la zona de contacto $\alpha_1\beta_1$.

La hemoglobina Oympia con cambio de valina por metionina en el aminoácido 20 de la cadena β , también produce eritrocitosis. Aunque el aminoácido 20 de la cadena β está situado en la superficie externa de la molécula, y no parece afectar a ninguna región crítica del transporte de O₂, el cambio de un aminoácido polar, valina, por uno hidrofóbico como metionina, puede indirectamente alterar alguna unión crítica en esta zona (18). Otra hemoglobinopatía Hb Trollhättan, que también cambia el aminoácido 20 (Val→Glu) presenta así mismo aumento de la afinidad de la Hb por el O₂ y eritrocitosis.

En dos familias la hemoglobinopatía estructural se asocia con talasemia. En la primera la hemoglobina anormal Johnstown con β^0 talasemia (Intron 1 nt1). Los pacientes presentan Hb de 18-19 g/dl con VH del 60% y una P50 de 13-15 mm Hg. No se observa Hb A normal y prácticamente la totalidad de Hb es la variante Johnstown; sin embargo están asintomáticos.

En la segunda familia (familia nº 18) el recién nacido es portador de Hb Andrew-Mineápolis, junto con $\delta\beta^0$ talasemia (34). Se detectó en un programa de screening neonatal al observar ausencia de Hb A normal. A los 10 días del nacimiento los valores de la variante eran de 55%, con Hb fetal 43% y P50 17 mmHg. El padre es portador de $\delta\beta^0$ talasemia Spanish y la madre es totalmente normal. Es por lo tanto una mutación de Hb Andrew-Mineápolis “de novo”. La paternidad se demuestra con el polimorfismo PvuII (3’HVR, sonda α)El estudio posterior realizado a los 42 meses demuestra eritrocitosis (VH 55%, Hb 17,8 g/dl) con Hb anormal de 40% y Hb F 57,5% y P50 17 mmHg. En la Hbpatía Andrew-Mineápolis [β 144 (HC1) Lys-Asn] hay una sustitución en el aminoácido 144 de la cadena β de lisina por asparragina con lo que se alteran los puntos de unión de hidrogeno con el imidazol de la histidina C terminal (34).

Es muy infrecuente que la eritrocitosis se detecte en niños, salvo en casos de estudio familiar o como en nuestro caso, cuando están asociadas a talasemia.

De las 11 mutaciones que describimos, 10 pertenecen a la cadena β y solamente una afecta a cadena α (Hb Columbia-Missuri).

Los pacientes con hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno no suelen manifestar importantes manifestaciones clínicas. Se han descrito leves cefaleas, mareos en relación con la hiperviscosidad, pero nunca muy relevantes y la mayoría de las veces no requieren tratamiento médico.

CONCLUSIONES

En este trabajo, hemos revisado las diferentes causas de eritrocitosis, así como su diagnóstico diferencial y las técnicas o estudios necesarios para su catalogación. Se ha realizado una puesta a punto de los mecanismos fisiopatológicos que controlan la eritropoyesis, haciendo un particular análisis de los mecanismos que regulan la homeostasis del oxígeno y la vía de los sensores de oxígeno.

Dado que el objetivo fundamental del diagnóstico diferencial de las eritrocitosis es realizar el correcto diagnóstico de la policitemia vera, señalamos los criterios diagnósticos propuestos por la OMS en el año 2016.

Finalmente aportamos nuestra experiencia en las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno y sus mecanismos de producción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrizabalaga Amuchastegui B. Eritrocitosis secundarias adquiridas. Eritrocitosis idiopática. En “Eritropatología”. Coordinadores: Beatriz Arrizabalaga, F. Ataulfo González, Ángel Remacha. Barcelona. Ambos Mark. 2017; pág 501-513.
2. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2017; 376(22): 2168-2181.
3. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia 2009; 23: 834-844.
4. Guillermo Martín Núñez. Eritrocitosis, diagnóstico diferencial y tratamiento. LXI Congreso Nacional SEHH. Congreso Nacional SETH. Programa educacional 2019; pág: 7-15.
5. Wang GL, Semenza GL. Molecular basis of hypoxia-induced erythropoietin expresión. Curr Op. Hematol 1996; 3(2): 156-162.
6. Kuhrt D, Wojchowski DM. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. Blood 2015; 125: 3536-3541.
7. Mc Mullin MF. Congenital erythrocytoses. Int J Lab Hematol 2016; 38(1): 59-65.
8. Maia TM, Bento C, Ribeiro LM. Eritropoyesis en “Eritropatología”. Coordinadores: Beatriz Arrizabalaga, F. Ataulfo González, Ángel Remacha. Barcelona. Ambos Mark 2017; pág 3-16.
9. Koulis M, Porpiglia E, Hidalgo D, Socolovsky M. Erythropoiesis from molecular pathways to system properties. Adv Exp Med Biol 2014; 844: 37-58.
10. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in Physiology and Medicine. Cell 2012; 148(3): 399-408. Doi 10.1016/j.cds. 2012.01.021

11. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30: 393-402.
12. Jiang BH, Rue E, Wang GL, Rose R, Semenza GL. Dimerization, DNA binding and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1996; 271: 17771-17778.
13. Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 115-118.
14. Percy MJ, Zhan Q, Flores A et al. A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 654-659.
15. Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: The HIF pathway in control. *Blood* 2013; 122(7): 1122-1128.
16. Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-5684.
17. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene* 2010; 29: 625-634.
18. González Fernández FA, Villegas A, Ropero P et al. Haemoglobinopathies with high oxygen affinity. Experience of Erythropathology Cooperative Spanish Group. *Ann Hematol* 2009; 88: 325-328.
19. Bento C, Percy MJ, Gardie B et al: On behalf of ECE-Consortium. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update on line databases *Hum Mutat* 2014; 35: 15-26.
20. Barbui T, Tefferi A, Vannuchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia* 2018; 32(3): 1057-1069.
21. Lee FS, Percy MJ. The HIF pathway and erythrocytosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 165-192.
22. Cario H, Schwartz R, Jorch N. Mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene and VHL-haplotype analysis in patients with presumable congenital erythrocytosis. *Haematologica* 2005; 90(1): 19-24.
23. Cario H, McMullin F, Bento C et al. Erythrocytosis in children and adolescents: classification, characterization and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(11): 1734-1738.
24. Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS et al. A gain of function mutation in the HIF2α gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 162-168.
25. Charache S, Weatherall DJ, Clegg JB. Polycythemia associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest* 1966; 45: 813-822.
26. Solmac S, Kuksal F, Ganidagli S. Is obstructive sleep apnea syndrome really one of the causes of secondary polycythemia. *Hematology* 2015; 20(2): 108-111.
27. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI Syndrome after treatment with Daratumumab. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2240-2242.
28. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *J Int Med* 2015; 26: 297-302.
29. Torres W, García Roa M, Manubens A et al. Hemoglobinopathies with high oxygen affinity. *Haematologica* 2015; 99(51): 183.
30. Torres W, García Roa M, Gutiérrez Alvarino M et al. Characterization of 6 hemoglobinopathies occurring with cyanosis and/or lowering the oxygen saturation. *Haematologica* 2015; 99(51): 183.
31. Wajcman H, Galacteros F. Hemoglobin with high oxygen affinity leading to erythrocytosis. New variants and new concepts. *Hemoglobin* 2005; 29(2): 91-106.
32. Juncá J, Villegas A, Ropero P, Polo M, Valverde F. Characterization of a new hemoglobin variant: Hb Badalona β(31) Leu→val. *Ann Hematol* 2002; 81(4): 179-181.
33. Ropero P, Fernández Lago C, Villegas A et al. Hb La Coruña [β38 (C4) Thr→Ile] a new hemoglobin leading to familial polycythemia. *Hemoglobin* 2006; 30(3): 379-383.
34. Ropero P, González FA, Cela E et al. Erythrocytosis in a child due to Hb Andrew-Minneapolis [β144 (HC1) Lys→ASN (AAG→AAT o AAC)] associated with a Spanish (δβ)^o thalassemia. *Hemoglobin* 2013; 37(1): 48-55.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Villegas-Martínez A.

Diagnóstico diferencial de las eritrocitosis

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 35-43

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev04

DECADENCIA DEL ARTE CLÍNICO Y AUGE DE LA MEDICINA HIGH-TECH

DECLINE OF CLINICAL ART AND HIGH-TECH MEDICINE BOOM

José Antonio Rodríguez Montes

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía General

Palabras clave:

Arte clínico;
Habilidades clínicas;
Medicina tecnológica.

Keywords:

Clinical art;
Clinical skills;
High-tech medicine.

Resumen

Existe consenso en que el arte clínico se ha ido deteriorando durante los últimos treinta años, aunque algunos informes al respecto datan de la década de los años 70. Este problema ha ganado atención internacional mediante el aumento de publicaciones, cursos, symposia y congresos. La docencia a la cabecera del paciente ha sido la modalidad ideal de aprendizaje clínico, en la que el estilo de hacer la anamnesis y las habilidades en la exploración física pueden ser demostradas junto a la actitud y buen hacer profesional. El deterioro de esta modalidad de docencia y el consecuente declive de las habilidades clínicas tienen diversas causas; en particular, el uso abusivo e inadecuado de las nuevas tecnologías. Como resultado, se hace difícil sino imposible obtener una recogida exacta de los síntomas experimentados por el paciente. Junto con la anamnesis, la exploración física es determinante para el correcto diagnóstico y prescripción del tratamiento oportuno. En este artículo se exponen las causas del ocaso del arte clínico y cómo recuperar el ancestral patrimonio de la práctica médica

Abstract

There is a consensus that the clinical art have been greatly deteriorating during the past 30 years, with some reports dating back to the 1970s. This problem has gained worldwide attention through as increase in publications, courses, symposia and discussion panel. Bedside teaching has been seen as the ideal clinical teaching modality, in which history taking and physical examination skills can be demonstrated together with professional behaviour. The erosion of bedside teaching and the consequent decline of clinical skills, notably wrongfull and inadequate use of new technologies. As a result, it becomes difficult if not impossible obtain an accurate account of the symptoms as experienced by the patient. Together with the medical history, the physical examination aids in determining the correct diagnosis and developing the treatment plan. In this paper, the decline of clinical art is exposed and how this ancient heritage of medical practice can be recovered.

INTRODUCCIÓN

En el último medio siglo, el extraordinario avance alcanzado por la ciencia y tecnología médicas, los métodos diagnósticos y los recursos terapéuticos, han posibilitado atenuar las consecuencias de la enfermedad, mejorando e incrementando la calidad de vida del ser humano. Sin embargo, este progreso ha generado cambios en la asistencia del paciente, que en la actualidad es realizada por diversos especialistas e instituciones dedicadas a promover la salud; su carácter individual e íntimo, resulta impersonal y fraccionado. Estos cambios han llevado, además, a la pérdida del liderazgo del médico clínico y al deterioro significativo de la relación médico-paciente, esencia del acto médico desde hace más de dos mil años.

El adecuado equilibrio al aplicar "ciencia" y "arte" es requisito indispensable para el éxito de la práctica médica. No es cuestionable el relevante papel de la ciencia en constante desarrollo, como resultado de los nuevos conocimientos y recursos tecnológicos, pero es obvio que el solo uso de la ciencia no hace al buen médico. Es el "arte" en la comprensión y gestión de los aspectos humanitarios, más que la ciencia, lo que facilita la proximidad al enfermo, que en situación ideal se hace posible por los atributos humanísticos del médico de integridad, respeto y compasión (1). Sin embargo, en opinión compartida por pacientes, familiares y profesionales sanitarios, los médicos actuales muestran menor interés por los saberes y habilidades relacionados con la comunicación, la empatía y los aspectos psicosociales requeridos en la asistencia de los enfermos y, por ello, en algunos sectores, existe justificado interés y preocupación por recuperar nuestro ancestral profesionalismo (2,3).

Autor para la correspondencia

José Antonio Rodríguez Montes
Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
C/ Arzobispo Morcillo, 4 · 28029 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ja.rodriguezmontes@uam.es

El indudable beneficio de la ciencia médica puede transformarse en bumerán si ciencia y tecnología no son aplicadas considerando la condición humana del paciente, al que siempre debe tratarse respetando su dignidad y escala de valores y reconociéndole su libertad para elegir y actuar.

MEDICINA: ¿CIENCIA O ARTE? ¿CIENCIA Y ARTE?

En los primeros escritos griegos se designa la medicina como *téchne iatriké*, una técnica especial que se transmitió al mundo romano a través de la palabra *ars* (*ars medica* o *ars clinica*) que siempre se ha traducido como *arte* e incluso se atribuye a Dungalo, monje de la escuela palatina de Aquitania, en la Alta Edad Media, haber sido el primero que propuso la inclusión de la Medicina como la octava entre las artes liberales y entre ellas se ha encontrado hasta hoy (4) y se ha admitido así como expresión de que no puede reducirse a leyes y normas generales como ocurriría de ser una ciencia (5). Juan Luis Vives consideraba la medicina como modelo de *ars*, *saber práctico*. Por ello, en el siglo XX, especialmente se ha mantenido la *dialéctica arte-ciencia*, particularmente impulsada por quienes le han negado el carácter científico a una ocupación que es, sobre todo, *ars operandi*, es decir, aplicación de conocimiento a la anamnesis, exploración física, diagnóstico y terapéutica, que se engloba dentro de una práctica que se denomina *arte clínico*. La palabra griega *téchne* se refiere al saber hacer y, posteriormente, como ya hemos comentado, fue traducida como *ars* y a partir de entonces se habló de un "arte médico" o "arte clínico".

La Medicina Clínica es un saber práctico (Arte) con fundamento científico (Ciencia) al servicio del ser humano (Humanismo) (6). Esta definición solo cubre parcialmente el concepto global de la Medicina y su relación con la salud (Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Patología Humana), pero en esta exposición solo nos referiremos a la Medicina Clínica, aquella que se ejerce en relación directa con el paciente y solo tiene sentido si está a su servicio. Se puede entender la medicina clínica como la interacción de los tres aspectos mencionados: arte, ciencia y humanismo. Durante la práctica clínica, estas tres facetas de nuestra actividad experimentan una interacción constante y positiva que las suma y potencia; las cuales deben mantener un equilibrio adecuado, de tal modo que no se reste ni exagere alguna de ellas. De hecho, el acto médico más simple y rutinario contiene siempre elementos de las tres.

La medicina es arte y ciencia. Por diversas razones, existe una tendencia cada vez mayor a considerar "técnico" al médico, ignorando lo que la medicina tiene de arte. En el primer aforismo de Hipócrates, *vita breve, ars longa, occasio praeceps, experimentum periculosum, iudicium difficile* (la vida es breve, el arte largo, la ocasión fugaz, la experiencia peligrosa, el juicio difícil), se hace referencia a la medicina como un arte, lo que en aquel entonces era sinónimo de "práctica", de una actividad dirigida a modificar

el curso de los acontecimientos humanos por una parte, y por otra a crear conocimiento. En el citado aforismo, Hipócrates expone las dificultades de toda disciplina práctica más allá de la medicina; indirectamente se refiere al proceso de producción de conocimientos y a las trabas para encontrar una única verdad, lo que continúa vigente.

La ciencia es un cúmulo de conocimientos ciertos de las cosas por sus principios y causas y, a la vez, un cuerpo de doctrina, metódicamente formado y ordenado, que constituye una rama concreta del saber humano, en nuestro caso, de la Medicina. El arte es la virtud o habilidad del hombre para "hacer alguna cosa", la facultad o "el acto" por los que el individuo utilizando la materia, la imagen o el sonido, imita o expresa lo material e inmaterial ya sea a través de la copia o de la fantasía. La Medicina como cuerpo de doctrina de los conocimientos médicos es una ciencia.

Arte y técnica no son sinónimos, si bien tienen una raíz común. Técnica (del griego *Tékhne*), es el conjunto de procedimientos y recursos de que se sirve una ciencia, arte u oficio. Arte (del latín *ars*, *artis*) es definido como conjunto de preceptos y reglas para hacer bien algo; con un resultado más práctico que teórico, aunque por antonomasia se aplique a toda actividad humana dedicada a la creación de cosas bellas. Hace más de dos mil años, ambos términos aludían a lo mismo: a un proceso creativo basado en determinados "saberes", en su mayoría empíricos, independientemente de si se buscara un fin estético o un fin utilitario. En el devenir histórico se produce una separación en el significado de las palabras que diferencia "arte" de "técnica". En la actualidad, al arte se le atribuye un sentido estético y a la técnica un sentido utilitario y el carácter de brazo ejecutor de la ciencia.

La medicina es más que una técnica, es básicamente un arte, no porque su actividad se destine a un objetivo estético (no pertenece al área de las bellas artes), sino por su objetivo humano que es el prójimo con toda su complejidad. La medicina es un puente tendido hacia el hombre enfermo para mejorar su condición. Mejorar la salud humana requiere en primer lugar que se tenga por finalidad dignificar al paciente como persona, cuya particularidad vital es estar enfermo, débil (*in firmus*, no firme). El médico siempre está en superioridad de condiciones ante la debilidad del enfermo; no existe simetría en la relación médico-paciente, tan pretendida por el anhelo iconoclastico moderno (7). Es la capacidad de "dar" lo que hace de la medicina una noble profesión; de ponerse en el lugar del paciente para poder ayudarlo. El arte, a diferencia de la técnica, es creativo, en el que participa la intuición, lo empírico, además de otros saberes distintos del saber científico y sobre todo proyección individual. Por ello, la medicina ha sido y es un arte por el que dos médicos no actúan de la misma forma frente al mismo enfermo.

La medicina se fundamenta en la ciencia, que tiene que probar y demostrar, que es exacta e indudable, y no tiene sensaciones. El arte expresa emociones y

sentimientos, es extenso y no tiene límites. El científico debe ser preciso e inequívoco, en cambio, el artista se desenvuelve con total libertad y confiere a su obra un estilo. Existe una ciencia médica; sin embargo, la práctica médica, la aplicación del conocimiento científico al enfermo, requiere del arte médico como medio y estímulo para su menester. Hacerla solo dependiente de la ciencia y tecnología es equiparable a cualquier otra teoría o práctica tecnológica. Considerarla solo arte, es priorizar su característica fundamental, su vocación tradicional de ayuda y cuidado. Por ello, cuando el médico recurre a la ciencia y a la tecnología debe aplicarlas en el contexto adecuado, acorde con la base filosófica subyacente del arte clínico.

Los términos "arte" y "ciencia" de la medicina no son utilizados para señalar una diferencia cuantitativa sino para indicar la posibilidad y necesidad de mirar y ver a los pacientes desde dos puntos de vista totalmente distintos: desde la ciencia, que juzga basada en mediciones, y el "arte" que indica la actitud del clínico frente a la Naturaleza y al paciente, que es muy similar a la del artista ante la Naturaleza y su creación.

En medicina, desde el momento en que se trata de la puesta en práctica del saber que el hombre posee y utiliza sobre sus iguales, el acto médico trasciende la aplicación de conocimiento científico. Surge en ese acto una relación interpersonal en la que se crea el clima terapéutico, elemento esencial para lograr una medicina competente. Es precisamente en la génesis de ese clima, en esa relación, donde se establece el componente artístico del acto médico.

En opinión de Salomón Zavala (8), la mayoría de los médicos mayores de 60 años aceptarán con facilidad la afirmación que la medicina es ciencia y arte; sin embargo, es probable que la mayoría de los médicos más jóvenes no lo consideren así y se inclinarán por aseverar que solo es ciencia.

¿QUÉ ES EL ARTE CLÍNICO?

La práctica clínica es el proceso de actuación médica relacionada con la atención a la salud del paciente. Sus componentes son la información clínica obtenida, las percepciones, los razonamientos, los juicios, los procedimientos utilizados, las decisiones y las intervenciones que se realicen (9). Se basa en gestos originales y diferentes que requieren capacidad de síntesis, capacidad para descubrir e interpretar signos y síntomas, humildad, tiempo y paciencia, inteligencia para jerarquizar los distintos elementos y sentido común. Por todo esto, para un mismo enfermo, las soluciones que plantean distintos médicos pueden ser diferentes ya que no todos los médicos tienen igual aptitud ni talento para procurar "salud".

El arte clínico no es la descripción de las enfermedades (Medicina clínica); ni la relación de sus síntomas (Semiología); ni la exposición de sus

síndromes (Nosología); ni la mención de sus hallazgos patológicos (Patología); ni el análisis de los mecanismos de la enfermedad (Fisiopatología); ni el estudio de las causas morbosas (Etiología). El arte clínico abarca todos esos aspectos, *pero implica algo más*, relacionado con la habilidad y los conocimientos del médico que lo ejerce.

El arte clínico es una labor artesana, personal, en muchas ocasiones irrenunciable, en la que participan tanto la técnica como el talento del clínico, y sobre el que predominan conocimientos científicos diversos. El arte clínico, es vivencia o experiencia vital aprendida por, sobre y para los enfermos y modificada, por el hábito personal, los libros o la educación magistral.

El arte clínico, *es un saber hacer* y no un sucinto *saber*; de ahí la importancia que para su posesión reviste lo que la medicina tiene de oficio; de ahí la instrucción cotidiana; de ahí la necesidad esencial de la adecuada y correcta recogida de datos, ya que si una cifra errónea distorsiona el resultado de un problema matemático (por muy perfecto que sea su planteamiento), cuando las variables son tan versátiles como los signos y síntomas, el riesgo de error puede aumentar en proporciones imprevisibles.

El arte clínico consiste en determinar las causas "científicas" de la dolencia y en comprender la situación personal del y por el enfermo, porque se asume que la curación es un proceso en el que el paciente deberá dialogar consigo mismo (se supone que es la Naturaleza la que cura y en la idiosincrasia del ser humano está comprenderse a sí mismo) y con los males que le afectan, acompañado y ayudado por la actuación del médico (8).

En tiempos en que los medios de ayuda diagnóstica y las opciones terapéuticas eran escasas, el arte clínico se basaba en escuchar atentamente al enfermo y en una semiología directa a través de los ojos, oídos, manos, incluso el olfato del explorador, con el cuerpo del paciente. Además, antaño, el médico mantenía una actitud de respeto, afecto y condescendencia con el paciente, y éste expresaba su gratitud, respeto y confianza hacia el médico que ejercía adecuadamente su *autoritas*. Sin embargo, desde hace algún tiempo, esta semiología directa está siendo sustituida progresivamente por una "semiología armada" y la relación médico-paciente tiende a ser despersonalizada y en cierto modo mecánica.

El médico es *clínico*, porque además de colocarse atentamente frente al enfermo, *sabe hacer bien un conjunto de gestos artesanales*, por los que se establece una relación necesaria: la relación médico-paciente, sin la cual falta lo nuclear de la actividad asistencial. La medicina práctica, o arte clínico, *es cosa de saber hacer, bien*. Cuando se dice que la medicina es un arte, se está considerando la acepción de que *arte es un conjunto de reglas para ejecutar bien algo*.

El adjetivo griego *Klinikós*, deriva de *Klino*, cuya raíz *Kli*, significa inclinarse. *Klinikós*, es, en sentido etimológico aquel que se inclina para observar. Se

podría, pues, traducir el *yatrós klinikós* helénico, como el médico que se inclina para examinar al paciente, reclinado a su vez en el lecho o *kliné* (10).

De la etimología, puede deducirse la interpretación que cuando el médico se inclina, ante el enfermo encamado, da testimonio de interés, ciencia y humildad; testimonio que clásicamente han reflejado los pintores, al retratar al médico como profesional atento e inclinado. Recordemos, por ejemplo, los cuadros *Ciencia y Caridad* (Pablo Ruiz Picasso, 1897), *The doctor* (Sir Luke Fildes, 1891), *Visita al hospital* (Luis Jiménez Asúa, 1897) y *Laënnec auscultando a un paciente tísico* (Ernest Board, 1910), entre otros muchos.

El arte clínico ofrece tres características: pervivencia (que le confiere actualidad); eficacia (que le da pragmatismo) y veracidad (que le otorga validez), además de otras que por afectar a la forma o estilo del hecho o documento podrían considerarse como formales (por ejemplo, las ilustraciones de Calcar en *La Fábrica*, de Vesalio). Así, mientras que el saber doctrinal que constituye la ciencia médica es *históricamente* relativo (Rof Carballo), a la época en que se publica, cambia con los tiempos, y periclita, cuando el avance de la Medicina descubre nuevos hechos y otras ideas, el arte clínico, salvando las lógicas distancias, se basa en los mismos principios que, en los albores de la Medicina, permitieron una precisión exploratoria fascinante, sin que esto quiera afirmar que en la actualidad siga siendo válido el saber médico hipocrático. Tal era la capacidad de observación y certeza que tras varios siglos después, si el médico de hoy lee al azar cualquiera de las historias clínicas contenidas en el tratado de *las Epidemias* de Hipócrates, identificaría sin ninguna dificultad, la fiebre del filósofo Hermógenes, discípulo de Sócrates, el que se alojaba en la Muralla Nueva, o la de Charión, el que se alojaba en casa de Demanetus, o la fiebre puerperal de la mujer de Ocete (10).

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La relación médico-paciente es un vínculo interpersonal y complejo, en el que participan elementos psicológicos conscientes e inconscientes que, bien gestionados por el médico y paciente, hacen posible una relación sólida, indispensable e irrenunciable para la atención médica. Este vínculo está caracterizado por las percepciones que cada participante tiene del otro, en lo que concierne a motivaciones, intereses, capacidad para la comprensión y para relacionarse. La deficiencia del médico para establecer una buena relación con el paciente, explica buena parte de los fracasos en la asistencia médica. Las diferencias culturales, sociales o intelectuales pueden interferir en gran medida en este vínculo (1,3).

La ayuda es la esencia de la diada entre médico y paciente. Su aplicación constituye la realidad de la Medicina. Varios pueden ser los motivos que estimulan en el médico su actitud de ayuda ante el

enfermo, pero el sustrato que soporta la voluntad de ayuda del médico se llama filantropía. Ahondando en el corazón del hombre, Hipócrates encontró su sentimiento más elevado: la filantropía, el amor al prójimo como semejante, y dejó constancia en sus *Precepta* que en ella estaba básicamente la esencia de su afectividad por el paciente.

En el marco de una vinculación cognitiva y afectiva se estructura la relación médico-paciente en cuatro estadios principales (11) la confianza, la confidencia, la condolencia y la concordancia. Lo primero que el paciente establece con el médico es la confianza que el primero pone en el segundo. Entregada esta confianza, se realiza verbalmente la confidencia; es decir, la comunicación que de su dolencia o problema hace el paciente al médico de forma reservada. Mediante el relato confidencial del enfermo, el médico conoce su problema y con mayor o menor intensidad, según los casos, lo siente afectivamente. Surge un aspecto esencial de la relación médico-paciente, la condolencia, la participación del primero en el sufrimiento del segundo, como un sentimiento empático. Siendo condoliente el médico con la patología del paciente se establece la concordancia de objetivos entre ambos, que, en términos generales, se refiere a la restauración de la salud. Completada esta relación, el médico hace entrega al enfermo de sus dos cualidades más valiosas: la benevolencia y la beneficencia; es decir, el deseo del bien para el paciente e intentar hacerlo realidad.

Si la confianza es, de los componentes de la relación médico-paciente, el más propio del enfermo, la condolencia es la aportación más importante que hace el médico a esa relación, constituyendo su núcleo moral. El médico, manteniendo su realidad personal, se une vivencialmente con el enfermo y cada uno, a su modo, vive la misma vivencia de enfermedad. No puede, obviamente, el médico compartir la sintomatología del paciente porque ésta es del paciente y solo suya, pero puede conocerla y llegar a sentirla o sentirla primero y después conocerla (11).

EL DIAGNÓSTICO

El objetivo inmediato del arte clínico es conocer. Para el paciente, conocer es saber la importancia de su patología y las posibilidades de curación. Para el médico, conocer es denominar, pronosticar y curar la enfermedad.

Se entiende por diagnóstico *al conjunto de signos que sirven para fijar el carácter peculiar de una enfermedad y también es la calificación que da el médico a la misma, según los signos que advierte*. Para ello, el clínico utiliza la propedéutica y la semiología. La enfermedad exige del médico que la identifique, es decir, su diagnóstico. Antes del diagnóstico no existe la enfermedad, a lo sumo, síntomas y signos; solo cuando el médico ha valorado el conjunto de éstos, la dolencia es concretada con su nombre y a veces con sus apellidos.

Existen muchas clases de diagnóstico: clínico, anatomo-patológico, diferencial, etiológico.... Superando estas variedades, el diagnóstico será personal, refiriendo

los síntomas y sus causas a una persona concreta que sufre, siente y padece. Hay formas aberrantes de diagnóstico; el *diagnóstico masivo*, que pretende etiquetar el mayor número de pacientes en el menor espacio de tiempo, basándose en atribuir un síndrome común, a muchas afecciones en apariencia similar, por ejemplo, todas las fiebres serían viriásicas o todas las gastralgias serían por úlceras; el *diagnóstico por pereza*, es el que por prisa o desidia se omiten exploraciones esenciales, con el riesgo de error que ello conlleva y buscando el desprenderse del paciente, prescribiéndole un tratamiento tan infundado como el diagnóstico; el *cazador de diagnósticos* (9), tipo curioso generado por la profusión de medios tecnológicos exploratorios disponibles por algunos médicos. El *cazador de diagnósticos*, vive la clínica con pasión desmedida; obsesionado por la enfermedad, somete al paciente a todas las exploraciones posibles, y si éste fallece, no descansa hasta conseguir una autopsia que le confirme su opinión. Este médico, que tiene su centro de operaciones en los grandes hospitales, justifica aquella frase irónica de Kant: *El médico es un ser que cree haber hecho un gran servicio a su enfermo, dándole un nombre a su enfermedad* (10).

El diagnóstico es un proceso mental, que en primer lugar diferencia el estado normal del patológico, y después, una vez confirmada la dolencia, establece la causa, la naturaleza y el lugar de la misma. Además de un elemento de causalidad, el diagnóstico lleva implícito un doble proceso sintético-analítico que, sustentado por los conocimientos y la experiencia, se basa en la recogida de datos, síntomas y signos, mediante técnicas que van desde la anamnesis, hasta procedimientos manuales e instrumentales. Después viene la elaboración lógica, el cribado de los datos obtenidos en la exploración física.

El diagnóstico, tiene además de lógica, una ética, ya que de su confirmación o rechazo depende el futuro vital del paciente. Debe considerarse, un acto más, en la sucesión de hechos que constituyen el arte clínico. Emitir un diagnóstico exige madurez y ponderación, difundirlo requiere responsabilidad y sentido moral. A pesar de los grandes avances del siglo XX, el médico comete los mismos errores en la anamnesis y exploración física de antaño, y otros más provocados por la profusión de la tecnología diagnóstica: tiempo insuficiente para la consulta, anamnesis incompleta, exploración incompleta o defectuosa, errores de juicio (temprano, de omisión) y premura en solicitar análisis y pruebas diagnósticas, falta de atención a los problemas psicológicos del paciente (12).

Aunque el diagnóstico es el máximo objetivo del médico actual, antaño, era el pronóstico la clave del arte clínico; cambio que se explica porque hasta hace unas décadas, el curso natural de la enfermedad apenas se modificaba por la terapéutica; buen clínico, era el médico, que dentro de sus limitaciones, preveía con éxito, el curso de la dolencia. Sin embargo, el progreso terapéutico de los últimos decenios ha transformado al médico en un profesional con recursos, y no en observador pasivo. Por ello, el estimar el pronóstico está en decadencia.

OJO CLÍNICO

El médico actual ha perdido otra cualidad que los profanos admiraban: el *ojo clínico*. Entre las dos cualidades básicas exigibles al clínico (capacidad de descripción y capacidad de observación) saber observar es la más importante. El *ojo clínico* es una cualidad subjetiva, muy ligada al arte del diagnóstico; es la resultante de tres componentes imprescindibles: sólidos conocimientos, larga experiencia y talento personal. Este último aspecto concierne a la subjetividad y es lo que determina que un médico estudioso lo posea y otro, también estudioso y experimentado, carezca de él.

El *ojo clínico* es un atributo fisiológico e intelectual. El médico que *no sabe ver enfermos* es muy difícil que llegue a reconocer las enfermedades. *Buen clínico es, ante todo, quien frente a un enfermo sabe ver y sabe interpretar.*

El término que mejor define el grado de capacidad de un médico para el ejercicio profesional es el de "pericia clínica" (9), que los anglosajones denominan *expertise*. La pericia clínica (mucho mejor que el ojo clínico) permite al médico establecer un buen juicio clínico, entendido como un proceso de toma de decisiones en ausencia de leyes o reglas explícitas. El poder deductivo asociado a la pericia clínica no se basa solo en la experiencia, sino también en la observación y el estudio, el rigor en la obtención de datos y el sentido común. El grado máximo de la pericia clínica se sitúa en el último de los cinco escalones de la escala de nivel de Dreyfus (novel, principiante avanzado, competente, diestro y experto), caracterizado por la captación intuitiva y profunda de las situaciones, por la no utilización de reglas, normas ni protocolos, por el inicio de procesos analíticos solo ante situaciones nuevas y por una visión rápida de aquello que es posible (9).

EL MÉTODO CLÍNICO

Método es el camino (*odòs*) para alcanzar una meta. Método clínico será el camino que sigue el clínico para llegar al diagnóstico y tratamiento de un paciente. El método científico, es el método más exacto, y se atiene a las leyes que rigen los fenómenos científicos.

La Medicina se incorporó tardíamente al desarrollo científico moderno iniciado por Galileo y Descartes; no se preconiza una metodología médica sistemática hasta el siglo XIX con la aparición del positivismo. Friedrish Osterlen lo intenta en su obra *Medizinische Logik* (Heidelberg, 1852) aplicando los principios de Bacon y John Stuart Mill a la clínica; después aparecen dos obras básicas de Claude Bernard: *Introducción al estudio de la Medicina experimental* (1887) y *Principios de Medicina experimental* (obra descubierta y publicada póstumamente por Leon Delhoume en 1947). Claude Bernard aspiró a sentar las bases de una medicina científica, propugnando una metodología que tenía mucho de la metodología de las

ciencias naturales, distinguiendo dos estadios científicos de la Medicina: 1) la *medicina de observación*, y 2) la *medicina experimental*. La medicina de observación contempla; la medicina experimental actúa. La primera nace con Hipócrates; la segunda, tiene por objeto actuar sobre el organismo, apoyándose en la experimentación.

El método clínico es el proceso sistemático que todo médico debe aplicar en la búsqueda del diagnóstico definitivo, con un umbral de certeza adecuado. La importancia del método clínico, como proceso del diagnóstico inherente a la medicina práctica, radica en que el objetivo de la asistencia a la persona enferma es la curación y para lograrlo se requiere descubrir el diagnóstico correcto y prescribir el tratamiento oportuno para la patología que presenta el paciente. El método clínico no solo requiere conocimientos médicos sino también de todos los factores asociados al paciente en su contexto biopsicosocial (13). Al involucrar factores del paciente y su entorno, el método clínico se transforma en un juego probabilístico, evita las aproximaciones gestálticas o heurística (14). Este proceso diagnóstico mantiene las técnicas utilizadas para obtener la confirmación de una hipótesis, mediante la anamnesis, la exploración física y el razonamiento o juicio clínico (16). Al ser un proceso sistemático, metódico, evita que el médico emita afirmaciones basadas en el sentido común o premisas falsas que, aunque en ocasiones pueden coincidir con la enfermedad, no es la norma.

El método clínico puede aportar hasta el 95% del diagnóstico. Es así que mediante la anamnesis se puede llegar al 60-70% del diagnóstico, la exploración física suma un 10-15% y las pruebas complementarias pueden aumentar esta certeza diagnóstica hasta el 95% (14,15). Consta de cinco etapas: la primera, es la identificación del problema; el paciente sufre una alteración que motiva acudir al médico (16), motivación que debe tenerse siempre en cuenta incluso cuando son inespecíficas o desorganizadas. La segunda, consiste en la búsqueda de información que lleve a la resolución del problema; esta información se obtiene de modo sistemático mediante la anamnesis y la exploración física. Durante el interrogatorio se deben valorar cuáles datos de los analizados son importantes y cuáles deben ser investigados con mayor profundidad. La exploración física proporciona la evidencia confirmatoria a favor de una o más posibilidades diagnósticas, por lo que más que una exploración rutinaria y mecánica, debe ser una exploración general, pero orientada a confirmar o eliminar las hipótesis diagnósticas sospechadas. No es solo la técnica la que determina el éxito para detectar hallazgos patológicos en la exploración física sino una mente preparada para captarlos. En la tercera etapa, con toda la información recogida, se debería tener una impresión diagnóstica, diagnóstico de presunción o hipótesis formulada, que debería estar basada en los datos recogidos y tener un soporte teórico. Esta hipótesis diagnóstica es importante porque genera las acciones futuras que llevarán a la resolución del problema. La cuarta etapa consiste en contrastar el diagnóstico de presunción mediante la solicitud de manera enfocada y razonada de diversas pruebas diagnósticas complementarias; pruebas que

son importantes porque reducen el área de incertidumbre. La última etapa estriba en la confirmación o negación de las hipótesis planteadas tras la ejecución de las pruebas complementarias, aunque debe resaltarse que no siempre hay que efectuarlos para obtener el diagnóstico definitivo.

Debe tenerse siempre presente que la petición de pruebas complementarias innecesarias conlleva un coste extra para el erario público o para el paciente, expone a éste a complicaciones e iatrogenias, ansiedad y pérdida de tiempo para él y sus familiares. En estas circunstancias, hay enfermos que pueden sentir desinterés, falta de empatía con su médico, sentirse ansiosos, ignorados e incumplir el tratamiento, aunque este sea el correcto, mientras que el médico puede perder la capacidad de comunicarse, transmitir interés, confianza y esperanza.

OCASO DEL ARTE CLÍNICO EN LA MEDICINA ACTUAL

En 1962 el traumatólogo Rafael de Vega publicó un ensayo clínico titulado *Grandezas y miserias del arte clínico*, en el que planteaba un serio problema profesional: *Desde hace unos lustros cualquier observador se percata, que los médicos, en proporción creciente, interrogan mal, exploran mal y, en consecuencia, yerran sus diagnósticos y tratamientos* (16). La situación ha seguido deteriorándose, de tal modo que el arte clínico que siempre ha sido consuetudinario del quehacer médico, corre ahora el riesgo de ser sustituido por la técnica y el pragmatismo al adoptar el médico actitudes que le alejan de sus responsabilidades con los pacientes y la sociedad.

En efecto, en las últimas décadas, la educación médica ha asumido una progresiva tecnificación de las destrezas requeridas para el ejercicio profesional. Sin que esto sea, por sí mismo, un demérito o algo negativo, esta evolución evidencia un desplazamiento de las habilidades clínicas basadas en la palabra y en la exploración física (17-22); no obstante, sería injusto no reconocer o ignorar los extraordinarios progresos que la tecnología dedicada al servicio de la salud ha permitido alcanzar. No se trata, pues, de oponer tecnología a la relación médico-paciente, ya que no es la separación sino la conjunción de las habilidades con la tecnología la llave del progreso médico.

La ciencia y las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que de ella derivan están modificando de manera radical el modo con el que se ejerce la medicina. Mucho de lo que practicamos en la medicina no tiene base científica e, incluso, lo que la tiene, requiere la aplicación del juicio clínico para decidir cuándo y cómo elegir entre las diferentes opciones disponibles. La experiencia está siendo desacreditada siguiendo la tendencia social dominante que solo valora lo nuevo. Se olvida que *el conocimiento es experiencia, todo lo demás es información* (Einstein).

Aunque el péndulo de la medicina está desplazándose del arte de la medicina hacia su perfil científico, el mejor clínico es tal vez aquel que provisto de sólidos

conocimientos médicos atiende al paciente dotado de un equilibrado juicio clínico; es decir, aplica su arte, del que forman parte no solo el juicio clínico sino la condolencia y la compasión (23). Escuchar, hablar, acariciar al paciente, siguen siendo gestos esenciales de la práctica médica. Su propia persona sigue siendo el principal recurso con el que cuenta el médico (23).

Los médicos actuales parecen estar demasiado entrenados en la ciencia pero poco preparados en lo que respecta a las habilidades sociales y para relacionarse con sus pacientes como seres humanos. En este sentido, la conocida aseveración del gran clínico francés Trousseau *el peor hombre de ciencia es aquel que nunca es un artista* puede aplicarse al médico moderno que exuda ciencia pero carece del arte de la medicina. Ayudar a los enfermos a sanar es puro y simple arte, aunque el médico es, no obstante, un "artista" peculiar ya que, necesariamente, debe poseer sólidos conocimientos científicos.

La profesión médica hoy día no solo tiene problemas de diversa índole, sino que, además, tiene una "enfermedad" que se inicia en las facultades de Medicina, donde no siempre se le dedica la atención que merece y requiere, y de la que los docentes son los únicos responsables. Durante el período de Residencia es fácil de reconocer, pero no se hacen los esfuerzos para evitarla y en el mejor de los casos las medidas correctoras son inadecuadas, ignoradas o atemporales.

Esta "enfermedad" ha sido denominada por Herbert Leonard Fred (1929-2018), reputado clínico norteamericano, "deficiencia de habilidades clínicas" (24), por la que, por definición, los afectados están mal o poco entrenados para asistir bien a los pacientes. Y los programas de Residentes aprueban un número cada vez mayor de estos "hipohábiles"; médicos denominados así porque no saben hacer una correcta historia clínica, ni una exploración física fiable, ni interpretar la información que recogen; tienen poco poder de razonamiento y escasa capacidad de comunicación con el enfermo; sin embargo, estos médicos son ávidos en pedir todo tipo de análisis y pruebas de imagen, aunque no siempre saben cuándo hay que solicitarlas ni cómo interpretarlas; también han aprendido a valorar un cúmulo de datos más que al paciente a quien pertenecen.

Por esta actitud, adquieren, de modo inevitable e involuntario, una perspectiva enfocada al laboratorio y a la imagen más que al enfermo; tanto es así, que la consecución del diagnóstico está actualmente condicionada por la necesidad de objetivar con cifras e imágenes la impresión inicial. Esta preferencia por resolver las dudas mediante la objetivación es una estrategia no solo tranquilizadora como posible medio de defensa (medicina defensiva) sino que está imbuida del concepto de lo "científico"; por ello, es fácil constatar que muchos médicos tienen como prioridad verificar las hipótesis a través de la contundencia tecnológica de la imagen en ausencia de una anamnesis y exploración física pertinentes y correctas. Es obvio recordar que por ser la enfermedad un fenómeno del ser humano debería incluir, más que ignorar, la parte de incertidumbre intrínseca que a todo proceso biológico o social que afecte al hombre.

Esta nueva forma de ejercer la medicina ha hecho que las habilidades clínicas para diagnosticar sean unas destrezas casi desaparecidas, un verdadero "dinosaurio" (25); ha despersonalizado la relación médico-paciente y, básicamente, ha eliminado el individualismo de la atención médica. A esta perniciosa práctica se le ha sumado un nuevo fenómeno denominado "tenesmo tecnológico": la incontrolable urgencia en demandar las pruebas tecnológicas más avanzadas. Esta conducta no solo es insidiosa y muy adictiva sino arriesgada para todos los médicos en su quehacer, particularmente a aquellos que están mal informados, mal entrenados y buscan "atajos" o caminos más cortos para obtener el diagnóstico (25).

En ocasiones, la clínica nos aporta ejemplos en los que la sustitución del juicio clínico por los exámenes complementarios puede ser una conducta peligrosa; desde el angor inestable al infarto de miocardio, los cuadros clínicos se asocian, en porcentajes importantes, con períodos de "silencio" bioquímico o electrocardiográfico mientras "se expresa" la clínica. Mientras dura esta situación (que en general se modifica en el curso de las horas), existe el riesgo de descartar el proceso ante la ausencia de datos "objetivos", sin valorar que es un momento arriesgado para el enfermo al privarle de observación y eventuales opciones terapéuticas, más resolutivas cuanto más tempranamente se apliquen.

La sustitución del juicio clínico y del abordaje cualitativo de la anamnesis por un criterio basado en la imagen o en los datos de laboratorio son desviaciones inaceptables. Por esta actitud de renuncias, el médico actual ha perdido otra cualidad: el ojo clínico. La empatía junto con la exploración física bien hecha y la interpretación correcta son el fundamento de la clínica eficaz.

El primer acto válido para adentrarse en la intimidad del paciente es la anamnesis; si ésta no cumple las exigencias mínimas requeridas, se transforma en una rutina pasajera. La anamnesis ("recuerdo"), interrogatorio o entrevista tiene sus reglas, aunque se aplican de una forma personal que caracteriza a cada clínico. Ver hacer la anamnesis a un médico experto, cómo precisa las circunstancias de la dolencia, delimita la sintomatología, cómo se adapta a la mentalidad y lenguaje de cada paciente y cómo confiere orden y lógica a los datos recogidos es algo que no enseñan los libros, y su ingenio radica en su realización. Por ello, siendo en apariencia el procedimiento clínico más fácil, resulta el más difícil en la práctica; cualquier otro método exploratorio tiene más un componente técnico que personal, desde la percusión del bazo o del hígado hasta la interpretación de una radiografía o de una TAC. Hacer la anamnesis exige al médico conocer desde los matices de la enfermedad hasta la psicología y cultura del paciente.

Si no se escucha con atención al paciente, no existe una comunicación adecuada; el enfermo se siente desatendido, no tiene confianza en el médico y por tanto no se establece una idónea relación médico-paciente, cuyo resultado es que el paciente no colabora lo necesario en la asistencia de su proceso, e incluso que no cumple el tratamiento prescrito o ni siquiera lo inicia (26).

Toda historia clínica mal hecha es un conjunto de datos sin valor práctico. Su estilo es diverso y aunque hay historias clínicas que lo expresan todo con un lenguaje preciso, en la mayoría, al revisarlas, se comprueba que muchas veces el médico no acierta a transcribir el proceso patológico y que no posee la capacidad mínima de redacción para ello, por eso suple la historia clínica con sucedáneos (10, 27). Para redactar una buena historia clínica se necesitan, además de saber mucha patología, dotes intelectuales, cultura, sosiego y tiempo, requisitos no siempre coexistentes entre los médicos.

La carencia de habilidades clínicas (saber hacer) está muy generalizada; se debe a la falta de práctica asociada a la poca exigencia de las mismas por los docentes clínicos. ¿Por qué estas deficiencias se generan, persisten y aumentan? La respuesta, es doble (24): a) los valores y prioridades de la sociedad han cambiado; el sentido de la responsabilidad y el orgullo del trabajo bien hecho han decaído de modo notable, y b) la mayoría de los clínicos docentes se formaron después de los años 70, época en que se iniciaron las nuevas tecnologías. La medicina *high-tech* es "todo" lo que vieron y aprendieron, y, por ello, la que pueden enseñar, en detrimento de la medicina *high-touch*, de la que muchos carecen.

La medicina *high-touch* es una medicina basada en una historia clínica bien elaborada junto a una pertinente y correcta exploración física y a una interpretación crítica de la información obtenida. Sólo entonces se deciden qué análisis y pruebas se necesitan, y, si proceden, deben pedirse de las más simples a las más complejas. Por el contrario, la medicina *high tech* suprime, en general, la historia clínica y la exploración física y, muchas veces para complacer al enfermo, consiste en solicitar directamente diversos análisis y pruebas que, casi siempre, incluyen una RM, una TAC, o ambas.

No cabe duda que la avanzada tecnología médica ha aumentado la capacidad de diagnosticar y tratar enfermedades que hace no muchos años era impensable, pero también ha fomentado la pereza, especialmente la mental, entre muchos médicos. La excesiva confianza en la tecnología impide al facultativo utilizar la más sofisticada que tiene disponible: el cerebro.

Actualmente, hay una crisis en la aplicación correcta del método clínico, debido a un progresivo menosprecio de la clínica asociado a una creciente debilidad en el desarrollo de las habilidades semiológicas y clínicas, sobrevaloración de la tecnología, falta de tiempo en la consulta médica y desinterés por entablar una idónea relación médico-paciente (14).

Conseguir que todos los graduados sean médicos y clínicos cabales es condición *sine qua non* para recuperar la medicina *high-touch*. ¿Cómo y dónde? Cualquier medida será difícil porque implicará una renovación de la enseñanza y un cambio de mentalidad de muchos de los clínicos docentes actuales. En general, el médico recién egresado posee muchos conocimientos teóricos y poca

experiencia clínica; ello es debido a que la mayoría de las facultades de Medicina transmiten en exceso saberes teóricos y no forman al alumno mediante actividades dinámicas y saberes vivos; se cultiva el memorismo en vez de enseñarles a pensar, a analizar y a ser críticos. No se enseña lo suficiente al lado de la cama del enfermo, los estudiantes permanecen poco tiempo junto a los pacientes y cuando están en el hospital son tutorados por los clínicos más jóvenes, con las limitaciones que esto conlleva. Algo tan básico como interrogar, palpar un abdomen o identificar un soplo cardíaco se debe aprender en el hospital junto al paciente, ya que "el verdadero santuario de la ciencia médica está en la cabecera del enfermo". No hay parte más artística y humana de la relación médico-paciente que la exploración física correctamente realizada y la información que se puede obtener de la misma. Mediante el examen físico, el clínico puede sentir, escuchar, ver y saber más del cuerpo del paciente que él mismo; la exploración es el arte de interpretar los síntomas subjetivos de la enfermedad en el paciente: *de escuchar una historia contada sin palabras*.

Para promover la medicina *high-touch*, los docentes tienen que asumir que su objetivo es educar y que, por ello, deben enseñar el valor del arte clínico; qué pruebas solicitar, cuándo y cómo interpretarlas; a elegir primero el estetoscopio, no el fonocardiograma para detectar una cardiopatía; a utilizar las manos, no la TAC, para diagnosticar una hepatomegalia, y a solicitar tecnologías avanzadas para verificar más que para formular sus impresiones clínicas. En síntesis: enseñar a utilizar el cerebro, los sentidos y el corazón para asistir a los enfermos. Han de enseñar también el valor de la eficiencia, haciendo realidad el médico "cinco estrellas" definido por la OMS, en el que destacan las funciones de decisor, que elige qué tecnologías aplicar ética y económicamente, y de gestor, orientando su actuación hacia la satisfacción de las necesidades de los pacientes y de la comunidad.

Es recomendable aprender de quienes practican buena medicina en los Centros de Atención Primaria, ya que lo que hacen cada día esos médicos pueden tener poco parecido con lo que los estudiantes oyen en las aulas. Además, buena parte de la experiencia clínica debería adquirirse en el mundo real, supervisada por médicos avezados y con sentido común. Es conveniente y lógico que los alumnos conozcan el primer nivel asistencial, en el que se solucionan el 90% de los problemas de salud de los ciudadanos y en el que ejercerán el 40% de los graduados.

La formación clínica del estudiante ha de basarse, en esencia, en dos supuestos: a) conceptuar la Medicina como un saber hacer sobre el hombre; lo que implica dar un carácter humano concreto a toda la docencia médica. La Medicina es arte, ciencia, técnica, humanismo y empirismo; tratamiento del ser humano enfermo. El paciente no es un "caso clínico", ni un número en una lista de espera, es una persona con sentimientos y emociones, "no hay enfermedades sino enfermos", y b) equilibrar las enseñanzas científico-técnicas con el aprendizaje riguroso del arte clínico.

En la metodología educativa de la Medicina, además de un programa teórico (área cognitiva), se incluyen, en las áreas de habilidades y actividades, los procedimientos *biótico* (aprendizaje por la vivencia), *práxico* (aprendizaje por la acción) y *ergodidáctico* (aprendizaje por la autoactividad). A partir del perfil o profesiograma adoptado se pueden definir previamente qué cambios en los conocimientos (área cognitiva), en las aptitudes y habilidades (área de psicomotricidad) y en las actitudes (área de la afectividad) deben ser alcanzados. Al final del proceso educativo y de cada una de sus fases, el pregraduado deberá haber incorporado una serie de conocimientos, capacidades y comportamientos que no poseía previamente. El objetivo general es conseguir médicos generales competentes, teniendo siempre presente que "ser competente significa que se poseen los conocimientos y habilidades que permiten una asistencia a los enfermos basada en los principios actuales de la medicina".

El postgraduado no solo debe saber, conocer y saber hacer lo relacionado con su profesión, sino que también debe conocer la "ciencia" social y humana, ya que la actuación de un médico es incompleta si desconoce los aspectos psicológicos y sociales del paciente. El avance de la Medicina no consiste solo en el desarrollo técnico estricto, sino en el esfuerzo dirigido a modificar positivamente la totalidad psico-física del enfermo; por eso, una Medicina que no sea personal, no solo no es un progreso, sino que incluso puede transformarse con facilidad en un factor yatrógeno.

En la Medicina actual, merced al "espíritu" de la técnica, priman sobre la calidad de la exploración y su sentido artesanal (que exige tiempo y formación) el sentido de economía y rapidez, que llevan en pacientes determinados a prescindir de la historia clínica y de la exploración directa, de las técnicas elementales y personales, para solicitar una "batería" de análisis y pruebas complementarias y con ellos establecer el diagnóstico. La educación médica exige una formación clínica del pregraduado, restaurando las bases del arte clínico; si no se hacen bien la anamnesis, la exploración física, los diagnósticos y tratamientos, se renuncia a un pasado clínico de siglos, que es el patrimonio intangible de la profesión médica. Conceder a la palabra y al razonamiento lógico la jerarquía intelectual que le corresponde podría evitar una injustificable subordinación o una irracional dependencia de lo que debería subordinarse a ellos; no hacerlo expone al automatismo del dato y al menosprecio de la insustituible comunión con el paciente que sufre, y del ejercicio creativo de hablar, escuchar, contextualizar y reflexionar.

No existen razones para abandonar el método clínico; todo lo contrario. El médico debe ejercer con ciencia y conciencia, aplicar sus conocimientos para evaluar los problemas de salud del paciente, después solicitar las pruebas complementarias para verificar su hipótesis y al mismo tiempo, conocer la validez de la prueba demandada, su valor predictivo positivo o negativo, y de acuerdo con éstas, tomar decisiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas (13).

Solo conociendo el valor y la relevancia del método clínico, aplicándolo y enseñándolo a los futuros egresados se evitará que los médicos se conviertan en profesionales mecánicos e irracionales, simples prescriptores de análisis y pruebas desarticuladas e innecesarias y revisores de resultados. El método clínico es una parte esencial del proceso diagnóstico del enfermo, al ser un proceso sistemático, ordenado y reproducible, que evita que el médico haga afirmaciones al azar o por sentido común.; permite investigar no solo la enfermedad del paciente sino del ser humano concreto desde un enfoque biopsicosocial.

Sin ignorar todos los avances tecnológicos y los beneficios que de ellos se derivan al servicio del enfermo, la clínica, la semiología, las habilidades semiotécnicas y el método clínico deben promoverse y continuar enseñando en los centros docentes, haciendo especial énfasis en la importancia que tiene para el correcto desempeño profesional, siendo enriquecido con la mejor evidencia de la medicina.

En las facultades de Medicina se debe formar a los alumnos de acuerdo con lo que será su ejercicio profesional. No se les puede instruir para la práctica de una Medicina muy sofisticada y tecnificada ya que casi la mitad de ellos no la ejercerá de ese modo, hacerlo podría ser causa de frustraciones y fracasos. El objetivo es que el estudiante adquiera conocimiento, habilidades y competencias que le permitan su posterior especialización. Lo importante son los alumnos, no los profesores.

Es evidente la importancia que tiene para el médico poder desarrollar habilidades de tipo humanístico que le permitan fortalecer sus destrezas para realizar un ejercicio integral de su profesión (28-30). Sería deseable la existencia de espacios académicos y extraacadémicos durante la formación médica que promuevan el desarrollo de habilidades humanísticas; buen modelo de ello son los múltiples ejemplos de médicos en el mundo que han logrado compatibilizar adecuada y exitosamente el ejercicio de su profesión con el de diversas actividades artísticas.

Es imprescindible implementar el necesario y positivo avance de la ciencia con la práctica de una Medicina más humanista. La humanización es mucho más que la dignificación de la asistencia médica; una relación entre cuidadores y cuidados eminentemente humana que no puede ni debe perderse por los avances tecnológicos.

CONCLUSIONES

Los progresos alcanzados por la ciencia y la tecnología médicas no solo han permitido paliar los efectos de la enfermedad, sino que han generado una nueva forma de ejercer la medicina en la que las habilidades clínicas para diagnosticar son unas destrezas casi desaparecidas, han despersonalizado la relación médico-paciente y casi han eliminado el individualismo de la atención médica.

Sin ignorar todos los avances y beneficios que de ellos se derivan al servicio del enfermo, la clínica, la semiología, las habilidades semiotécnicas y el método clínico deben promoverse y continuar enseñando en los centros docentes, haciendo énfasis en la importancia que tienen para el correcto desempeño profesional, siendo enriquecidos con la mejor evidencia de la Medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsiglia IG: Physician-patient relationship: cornerstone in clinical medicine. *Am Coll Physicians* 2004; 3:12-18
2. Jolkowitz AB, Clarfield M: The physician as comforter. *Eur J Int Med* 2005; 16: 95-96
3. Marsiglia IG: Impacto de la tecnología médica sobre la historia clínica y la relación médico-paciente. *Gac Méd Caracas* 2006; 114:183-189
4. De Portugal J: Medicina, arte y ciencia. En: Portugal J de et al. *El Arte y la Práctica de la Medicina*. Barcelona. Grupo Ars XXI de Comunicación, 2006:3-15
5. López Merino V: La medicina como ciencia arte, ciencia y humanismo. Discurso de Recepción. *An Reial Acadèmia Comunitat Valenciana*, 2011
6. Vicente Valdivieso D: La Medicina Clínica: Una Visión Personal. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75:417-419
7. Díaz Berenguer A: ¿Por qué la medicina sigue siendo un arte? *Arch Med Int* 2012; 34:33-35
8. Zavala Sarrio S: ¿Qué pasó con el arte de la medicina? Editorial. *Rev Peruana Med Int* 2007; 20:3-4
9. Gudiol Munté F: "Ojo clínico" y evidencia científica. *Educación Médica* 2006; 9 (Supl. 1):21-23
10. De Vega Fernández-Crespo R: Ocaso del arte clínico. Discurso Inaugural. Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Valladolid. Sever Cuesta, 1980
11. De Portugal Alvarez J: El médico: saber, poder, sentir. *Anales RADE* 2018 (Nº Extraordinario); 3:413-434
12. Hinich H: Algunas causas frecuentes y evitables de errores de diagnóstico. *Rev Fac Med UNAM* 1997; 40:136-140
13. Ilizástegui Dupuy F: El método clínico: muerte y resurrección. *MediSur* 2010; 8:52-62
14. Frómeta Guerra A, Sánchez Figueredo SA, Mayo Castro MA, Jara Lalama J, Valarezo Sevilla DV: El método clínico; Perspectivas actuales. *Rev Bionatura* 2017;2:255-260
15. Arteaga Herrera J, Fernández Sacasas JA: El método clínico y el método científico. *Medisur* 2010; 8:12-20
16. De Vega R: Grandeza y miseria del arte clínico. *Bol Patología Médica (Madrid)* 1962:1983-1990
17. Beckman HB, Frankel RM: The effect of physician behaviour on the collection data. *Ann Intern Med* 1984; 101:692-698
18. Nassar ME: The stethoscopeless cardiologist. *J R Soc Med* 1989; 82:573-574
19. Feddock CF: The lost art of clinical skills. *Am J Med* 2007; 120:374-378
20. Faustinella F, Jacobs RJ: The decline of clinical skills: a challenge for medical schools. *Int J Med Educ* 2018; 9:195-197

21. Posada Saldarriaga R: Porqué somos médicos? (Editorial). *CES Medicina* 2020; 34:1-2
22. Tucker NH: President's Message. Art versus science. *Jacksonville Medicine*, 1999; 50:234-240
23. Jaim Etcheverry G: El debate entre la ciencia y el arte de la medicina (Editorial). *Arch Argent Pediatr* 2011; 109:290-291
24. Fred HL: Hyposkillia-Deficiency of clinical skills. *Texas Heart Institute J* 2005; 32:255-257
25. Fred HL: The downside of medical progress. The morning of a medical dinosaur. -Texas Heart Inst J 2009; 36:4-7
26. García Núñez R: El método clínico en la Atención Primaria de salud. Algunas reflexiones. *MediSur* 2010; 8:144-155
27. Soto-Arnáez F, Sebastián-Viana T, Carrasco-Garrido P, Fernández de las Peñas C, Parás-Bravo P, Palacios-Ceña D: A descriptive study of the knowledge of nurses and doctors of clinical abbreviations in hospital discharge reports. *Enfermería Clínica* 2019; 29:302-307
28. Oseguera Rodríguez JF: El humanismo en la educación médica. *Rev Educacion* 2006; 30:51-63
29. Sánchez Martín MM: Humanidades médicas; integrar arte y ciencia en la Medicina. *Rev Esp Cir Osteoarticular* 2014; 49:187-196
30. Romero Leguizamón CR: ¿Medicina; arte o ciencia? Una reflexión sobre las artes en la educación médica. *Educ Méd* 2018; 19:159-168

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-Montes J. A.

Decadencia del arte clínico y auge de la medicina high-tech

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 44-53

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev05

TERAGNOSIS EN MEDICINA NUCLEAR

THERANOSTICS IN NUCLEAR MEDICINE

José Luis Carreras Delgado^{1,2}; Alba M. Blanes García²; Cristina G. Wakfie-Corieh²; María N. Cabrera Martín²; Aída Ortega Candi²; Cristina Rodríguez Rey²

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Física

²Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Palabras clave:

Teragnosis;
¹⁷⁷Lu-Dotatate;
PET-TC ⁶⁸Ga;
PET-TC ⁶⁸Ga-PSMA-11;
¹⁷⁷Lu-PSMA;
FAPI.

Keywords:

Theranostics;
¹⁷⁷Lu-Dotatate;
PET-CT ⁶⁸Ga;
PET-CT ⁶⁸Ga-PSMA-11;
¹⁷⁷Lu-PSMA;
FAPI.

Resumen

La teragnosis en Medicina Nuclear consiste en emplear moléculas unidas a isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Esta modalidad ha experimentado un rápido desarrollo durante las últimas décadas, apoyando la "terapia dirigida" y la "medicina personalizada" gracias a la investigación de un amplio abanico de dianas moleculares. La teragnosis se emplea durante años en el cáncer de tiroides y en hipertiroidismo y, actualmente se está implementado en otras entidades como los tumores neuroendocrinos y el cáncer de próstata.

En los tumores neuroendocrinos se emplean ligandos que son capaces de unirse a algunos receptores de somatostatina marcados con ⁶⁸Ga para uso diagnóstico en la valoración inicial de estos pacientes y con ¹⁷⁷Lu para destrucción de células tumorales en pacientes metastásicos e inoperables. El ¹⁷⁷Lu tiene también una baja proporción de emisión γ que permite confirmar la biodistribución mediante gammagrafía/SPECT.

En el cáncer de próstata se emplea como blanco de teragnosis el PSMA (antígeno prostático específico de membrana) que es una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en tumores prostáticos. Para el diagnóstico se utiliza el ⁶⁸Ga-PSMA-11 y para tratamiento se emplea el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 que desencadena la muerte celular selectiva de las células tumorales prostáticas, indicado en pacientes metastásicos y en progresión a pesar de otros tratamientos.

En cuanto a la novedosa Proteína de Activación de Fibroblastos (FAP) expresada en diferentes entidades tumorales, el ligando empleado es derivado de las quinoleínas que tiene actividad inhibidora de la FAP, conocido como Inhibidor de la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAPI), presente en el estroma de diversas neoplasias malignas. Para su uso diagnóstico en tumores metastásicos se está empleando el ⁶⁸Ga-FAPI-04 con rápida distribución tumoral y excelente contraste de imagen. Aunque hay poca evidencia terapéutica es un radiofármaco prometedor debido a su facilidad de combinación con radionucleidos terapéuticos.

Abstract

Theranostics in Nuclear Medicine consists in using molecules linked to radioactive isotopes for the diagnosis and treatment of diseases. This modality has undergone rapid development during the last decades, supporting "targeted therapy" and "personalized medicine" thanks to the research of a wide range of molecular targets. Theranostics has been used for years in thyroid cancer and hyperthyroidism and is currently being implemented in other entities such as neuroendocrine tumors and prostate cancer.

In neuroendocrine tumors, ligands capable of binding to some somatostatin receptors are labeled with ⁶⁸Ga are used for diagnostic use in the initial assessment of these patients and with ¹⁷⁷Lu for destruction of tumor cells in metastatic and inoperable patients. The ¹⁷⁷Lu also has a low proportion of γ emission that allows biodistribution to be confirmed by scintigraphy/SPECT.

In prostate cancer, PSMA (membrane-specific prostate antigen) which is an overexpressed transmembrane glycoprotein in prostate tumors is used as a theranostic target. For diagnosis, ⁶⁸Ga-PSMA-11 is used and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is used for treatment, which triggers selective cell death of prostate tumor cells, indicated in metastatic patients and in progression despite other treatments.

As for the novel Fibroblast Activation Protein (FAP) expressed in different tumor entities, the ligand used is derived from quinoleins that have FAP inhibitory activity, known as Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI), present in the stroma of various malignant neoplasms. For diagnostic use in metastatic tumors, ⁶⁸Ga-FAPI-04 is being used with rapid tumor distribution and excellent image contrast. Although there is little therapeutic evidence it is a promising radiopharmaceutical due to its easy combination with therapeutic radionuclides.

Autor para la correspondencia

José Luis Carreras Delgado
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: joseluis.carreras@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En Medicina Nuclear se administran al paciente moléculas marcadas con radioisótopos que al desintegrarse emiten radiación. Esta radiación en forma de energía la recogen los equipos de detectores externos, permitiendo así seguir el recorrido, fijación y eliminación por el interior del organismo de estas moléculas. Esta técnica se utiliza clásicamente para generar una imagen diagnóstica, aunque cada vez se ve más en terapia e investigación.

Los radioisótopos empleados en diagnóstico pueden emitir radiación γ o β^+ y en tratamiento se utilizan emisores α o β^- , ya que la finalidad es destruir células neoplásicas malignas.

Los equipos que se utilizan en Medicina Nuclear diagnóstica son los llamados multimodalidad, de manera que aportan información de tipo funcional o metabólico por un lado, complementándose frecuentemente con otras técnicas de diagnóstico por imagen que dan información anatómica. Los más frecuentes son la gammacámara, sola o combinada con una TC (tomografía computarizada), y la PET (tomografía por emisión de positrones), combinada con TC o incluso con RM (resonancia magnética).

Recientemente está cada vez más en boga la “terapia dirigida” y la “medicina personalizada”. Un novedoso concepto que engloba todo esto es el de teragnosis, que como su propia etimología indica, utiliza moléculas unidas a isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La teragnosis consiste en hacer tratamiento guiándose por un procedimiento diagnóstico, que se consigue administrando al paciente radioisótopos emisores de positrones o de radiación γ que formarán las imágenes diagnósticas, para más tarde poder tratar con emisores α o β^- .

Explicando esta técnica más en profundidad, lo que consigue es dirigir moléculas o ligandos radiomarcados que presenten afinidad y vayan de forma directa hacia un blanco útil, minimizando así los efectos indeseados. Los ligandos pueden ser anticuerpos, aminoácidos, ligandos de enzimas, etc. y los blancos pueden ser antígenos, enzimas de membrana celular, receptores hormonales, etc.

De esta manera los radioisótopos asociados a diferentes tipos de moléculas entran en juego en distintas vías metabólicas, reflejando así la biodistribución y abundancia del blanco y la afinidad del ligando por este.

Si las imágenes demuestran abundancia del blanco y afinidad por el tándem ligando-radioisótopo suficientes es cuando se piensa en el uso terapéutico. Para esto se puede utilizar el mismo ligando diagnóstico o no, dependiendo de si es posible marcarlo, por lo que es necesario confirmar que la biodistribución de ambos ligandos, diagnóstico y terapéutico, sea similar.

Ya se hace teragnosis en Medicina Nuclear desde hace décadas con el isótopo de radioyodo en cáncer de tiroides y hipertiroidismo. En la actualidad se está implementado también en cáncer de próstata y en tumores neuroendocrinos. De cara al futuro va a suponer un cambio significativo en la medicina, puesto que además de utilizarse para tratamientos en pacientes con metástasis, se pretende evaluar también su uso en estadios más precoces de la enfermedad.

TERAGNOSIS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los TNEs (tumores neuroendocrinos) son un grupo heterogéneo de tumores procedentes de células neuroendocrinas presentes en diferentes órganos, de localización predominante en tracto gastrointestinal y pulmón. Son relativamente poco frecuentes, aunque se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido a varios motivos, principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia (1).

El 80% de los TNEs expresan en la membrana de sus células unos receptores para una hormona peptídica llamada somatostatina, ésta regula el sistema endocrino, afecta a la neurotransmisión y a la proliferación celular.

Disponemos de fármacos que son capaces de unirse a estos receptores ya que cuentan con una estructura química muy similar a la de la somatostatina, el blanco es el receptor de somatostatina tipo 2, 3 o 5. Los ligandos utilizados son el DOTATOC (DOTA-Tir3-octreótido), DOTATATE (DOTA-Tir3-octreotato) y DOTANOC (DOTA-1-Nal3-octreótido), todos ellos marcados con ^{68}Ga . El diagnóstico con PET-TC y estos radiotrazadores ha desplazado al diagnóstico con moléculas igualmente agonistas de los receptores de somatostatina pero marcadas con ^{111}In y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y utilizando gammagrafía (2).

Tanto para diagnóstico como para tratamiento sólo son viables los casos de TNEs bien diferenciados (grado 1 y grado 2), pues los poco diferenciados (grado 3) pueden no expresar receptores de somatostatina (SSTR).

En la actualidad para el diagnóstico de este tipo de tumores disponemos de dos pruebas. Clásicamente se utiliza la gammagrafía planar y el SPECT (tomografía por emisión de fotón único) con TEKROTYD ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr-octreótido), un radiofármaco con Tc que es un emisor γ . Recientemente se ha visto que el PET-TC con ^{68}Ga -DOTATOC detecta significativamente más lesiones que la gammagrafía con TEKROTYD. En un estudio se observaron de hecho que el PET-TC detectó unas 1.098 lesiones frente a unas 660 con gammagrafía y SPECT en este tipo de tumores (3).

Por tanto, el PET-TC con ^{68}Ga es superior para la detección sobretodo de las metástasis de los TNEs, teniendo una sensibilidad dos veces mayor que la gammagrafía y SPECT con TEKROTYD (Figura 1).

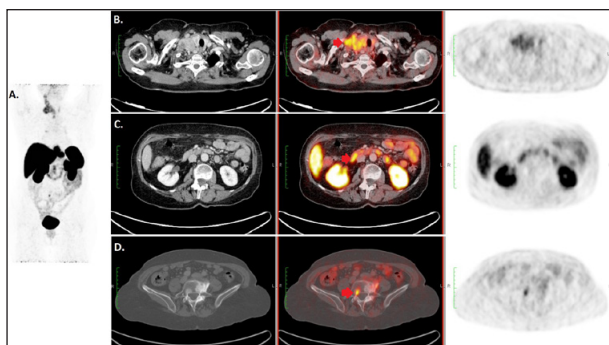


Figura 1. Paciente con fiebre, malestar general y pérdida de 6 kg en los dos últimos meses. Adenopatía cervical en la exploración, que en la biopsia es una metástasis de TNE bien diferenciado, de origen pulmonar. Se indica PET-TC con ^{68}Ga para buscar el tumor primario. (A.) Proyecciones de máxima intensidad (MIP) (B.) Se observan captaciones patológicas en adenopatías laterocervicales derechas y en mediastino con SUVmax de hasta 5,8; (C) leve captación de DOTATOC en proceso uncinado pancreático, que aunque podría ser fisiológica, en el contexto se sugiere correlacionar con otros métodos diagnósticos; (C) captación focal de DOTATOC en una lesión de atenuación mixta en cuerpo vertebral y pedículo derecho de L5 con SUVmax de 5,2 sospechoso de metástasis ósea. No hay captaciones que sugieran el origen del tumor primario por lo que se llega al diagnóstico de TNE de origen desconocido con receptores de somatostatina positivos, gracias a lo que será candidato a tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate.

Ya en las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en 2017 se incluye al ^{68}Ga -DOTATATE como técnica de imagen de uso apropiado en la valoración inicial de pacientes con TNEs.

^{177}Lu -Dotatate se está empezando a implementar como tratamiento en TNEs metastásicos inoperables, se trata de un radiofármaco compuesto por un péptido análogo de la somatostatina marcado con un isótopo emisor β^- . Este se une con gran afinidad al receptor tipo 2 de la somatostatina (SSTR-2), sobreexpresado en TNE grado 1 y 2, para destruir las células tumorales.

En el análisis post-hoc NETTER-1 se compara en un brazo el ^{177}Lu -Dotatate + Octreotida LAR 30 mg y en el otro Octreotida LAR 60 mg. En este estudio el ^{177}Lu -Dotatate ha demostrado incrementar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total, con poca toxicidad comparado con otros tratamientos de análogos de la somatostatina en pacientes con un estadio avanzado de este tipo de tumores. Sin embargo, pacientes con metástasis hepáticas (que son el 50% al diagnóstico) presentan menor supervivencia libre de enfermedad incluso después del ^{177}Lu -Dotatate.

Este tratamiento es bien tolerado en general, aunque pueden aparecer vómitos, anorexia y aplasia medular. El coste es rentable en comparación con las alternativas. Las contraindicaciones son embarazo, insuficiencia renal, hipersensibilidad, enfermedad psiquiátrica o enfermedad aguda grave. El ^{177}Lu -Dotatate tiene un periodo de semidesintegración de 6.7 días y es emisor β^- con una energía de 0.5 MeV y un alcance

máximo de 2.2 mm. Tiene también una baja proporción de emisión γ que permite confirmar la biodistribución mediante gammagrafía o SPECT.

Un reciente estudio de Ebbers et al se centra en la vía de administración del ^{177}Lu -Dotatate para buscar una mayor eficacia del tratamiento, de manera que contraponen la vía intravenosa frente a la intraarterial hepática. A las conclusiones a las que llegan es que por la vía intraarterial hepática se consigue el aumento de la concentración de actividad en metástasis hepáticas, pudiendo conducir a una mejor respuesta y supervivencia (4).

TERAGNOSIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El PSMA (antígeno prostático específico de membrana) es una glicoproteína transmembrana tipo II que se internaliza continuamente a la célula y que está sobreexpresada en la mayoría de los tumores de próstata (5). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la expresión del PSMA está además incrementada en pacientes con tumores dediferenciados, metastásicos o resistentes a la castración hormonal. El PSMA estará presente en la mayor parte de las lesiones de origen prostático, tanto primarias como secundarias y además tendrá valor pronóstico (6). En el cáncer de próstata el PSMA va a ser el blanco utilizado para diagnóstico y tratamiento (5).

En el diagnóstico se utiliza la PET-TC con ^{68}Ga ligado normalmente al PSMA-11. La PET-TC ^{68}Ga -PSMA ha demostrado su utilidad tanto en la estadificación inicial como en la detección de recidivas del cáncer de próstata (7). Esta técnica presenta una sensibilidad superior a la de la PET-TC ^{18}F -Colina utilizada hasta ahora, dado que es capaz de detectar el tumor con valores muy bajos de PSA (antígeno prostático específico) sérico, incluso inferiores a 0,5 ng/ml (8), si bien las tasas de detección aumentan significativamente con valores más altos de PSA (9).

En los trabajos del grupo de Sachpekidis con PET-TC ^{68}Ga -PSMA, la tasa de detección de enfermedad en la estadificación inicial fue del 96% y en la detección de recidiva del 71%. Además se observó correlación positiva entre los valores de captación de Standardized Uptake Value máximo (SUVmax) de las lesiones con captación de PSMA y los valores de PSA y Gleason, con una mayor tasa de detección en los pacientes con mayores niveles de PSA (10). Según un estudio publicado recientemente la PET-CT con ^{68}Ga -PSMA muestra resultados prometedores en la detección temprana de recurrencia en pacientes con PSA de 0.5-1.0 ng/ml, sin embargo, es más limitada en casos de PSA < 0.5 ng/ml (11).

El meta-análisis de Perera, que incluyó 16 estudios (1309 pacientes) apoya estos resultados. Se obtuvieron una sensibilidad y especificidad global del 80 y del 97% respectivamente, en un análisis basado en lesiones (12).

Por tanto, la PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11 tiene la capacidad de detectar recurrencia de cáncer de

próstata en un gran número de pacientes, siendo además un radiotrazador altamente específico para esta patología (13).

Fue en Heidelberg en 2012 cuando se hizo el primer PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11 (8). Una de las primeras imágenes publicadas de PET-TC con ^{68}Ga -PSMA apareció en 2015 y recibió el título honorífico de Imagen del Año en la reunión anual de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular en Baltimore.

Por otro lado, para el tratamiento, el ligando más usado es el PSMA-617 marcado con ^{177}Lu . Este se administra de forma intravenosa, de modo que es captado selectivamente por las células tumorales de origen prostático y es retenido de manera prolongada para desencadenar su efecto citotóxico, rompiendo las cadenas dobles de ADN y provocando la muerte celular. El ^{177}Lu -PSMA no tiene importantes efectos secundarios ya que es un emisor β^- , por lo que su alcance es corto y la toxicidad en el tejido sano circundante es mínima (14). La indicación fundamental es en pacientes con metástasis y en progresión a pesar de otros tratamientos. La expresión de PSMA ha de ser demostrada previamente mediante imágenes PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11.

Se puede hacer una gammagrafía después de la dosis terapéutica de ^{177}Lu -PSMA-617, ya que este es un emisor γ . Así se consiguen imágenes diagnósticas parecidas a las obtenidas con PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11. De esta manera tendremos la capacidad combinada de diagnóstico y tratamiento en el mismo procedimiento.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo con 90 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración para analizar la eficacia y seguridad del ^{177}Lu -PSMA-617. Se administró como tratamiento por uso compasivo y se registró una respuesta de PSA superior al 50% en el 29% de los pacientes después del primer ciclo y en el 45,5% de ellos al final del seguimiento. Este porcentaje de respuesta es claramente superior al compararlo con otros tratamientos. Se concluye en este estudio que el uso del ^{177}Lu -PSMA-617 como tratamiento en este grupo de pacientes es seguro y efectivo (14).

En otro estudio similar se encontró que el 79% de los pacientes tratados mostraban un descenso del PSA un mes después del tercer ciclo terapéutico, con una mayor supervivencia total y libre de enfermedad en este grupo (15).

La recomendación es administrar hasta 3 ciclos de 9.3 GBq de ^{177}Lu -PSMA-617 cada 2 meses. Es un tratamiento bien tolerado, pero la escalada de dosis adicional debe realizarse con cuidado (16).

TERAGNOSIS CON Inhibidor de la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAPI)

La teragnosis ha experimentado un rápido desarrollo durante las últimas dos décadas gracias a la investigación de un amplio abanico de dianas moleculares.

Actualmente está en auge el estudio de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) en diferentes entidades tumorales. Los ligandos empleados son derivados de las quinoleínas que tienen actividad inhibidora de la FAP, conocido como inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI).

La FAP es una proteinasa de serina con características muy importantes, tales como la elevada expresión en la superficie celular de los fibroblastos activados, pero no en los fibroblastos en reposo (17) y la expresión fisiológica en una gran variedad de tejidos durante el desarrollo embrionario, mientras que en adultos su expresión se limita a tejidos de cicatrización, procesos fibróticos y al estroma de diversas neoplasias malignas. En este último sentido, se ha descrito la presencia de FAP en fibroblastos asociados a cáncer en más del 90% de los tumores epiteliales (18). La expresión de la FAP está asociada a peor pronóstico en una variedad de tumores, tales como colon (19), páncreas (20), ovario (21) y carcinoma hepatocelular (22). Estas características de la FAP la convierten en una diana potencial tanto para la adquisición de imágenes como para la terapia de diferentes tumores malignos (23,24).

Fue en 1994 cuando se inició la obtención de imágenes de anticuerpos de la FAP marcados con yodo 131 en pacientes con metástasis de carcinoma de colon, sin embargo, debido al éxito, en ese momento, de la ^{18}F -FDG PET y a las limitaciones relacionadas principalmente con la exposición a la radiación (^{131}I), se perdió temporalmente el interés en la FAP (25).

Varios años después, en el 2018, un grupo de investigadores expusieron estudios muy prometedores acerca del FAPI marcado con radionucleidos, tanto diagnósticos como terapéuticos, a través del quelante DOTA. Los primeros estudios PET con FAPI se realizaron con el ^{68}Ga -FAPI-02, pero se han investigado otras variantes. Al contrastar la variante FAPI-04 con la FAPI-02 encontramos que la primera presenta excelente estabilidad en plasma humano, mayor afinidad por FAP que por CD26, mayor lentitud en la excreción in vitro y mejor contraste en la imagen, por ello es actualmente la variante más empleada (24). El ^{68}Ga -FAPI-04 ya se ha utilizado para la obtención de imágenes en varios pacientes con tumores metastásicos, poniendo en evidencia su rápida distribución tumoral y su excelente contraste de imagen (24, 26).

Para la adquisición de imágenes PET el FAPI es marcado con ^{68}Ga mediante una reacción de quelación. Al paciente se le administran entre 222 y 259 MBq del radiotrazador vía intravenosa y este se fija rápidamente a los tejidos y el tumor permitiendo la adquisición de las imágenes PET a los 10 minutos postinyección. Presenta escasa afinidad por la mayoría de los tejidos sanos, en especial por tejido cerebral, hepático y pulmonar, lo que facilita la detección de tumores primarios y metástasis en estos órganos. Las imágenes obtenidas tienen un alto contraste debido al alto cociente de captación del tumor/fondo. Su eliminación es fundamentalmente por vía urinaria (24, 26).

La esperanzadora utilidad del FAPI en el ámbito terapéutico ya es tangible. Recientemente se ha

publicado la primera aplicación terapéutica del ^{90}Y -FAPI-04 en una paciente con cáncer de mama avanzado, se le administraron 2.9 GBq (24 nmol/GBq) vía intravenosa, con adquisición de imágenes con gammacámara de la radiación de frenado (Bremsstrahlung) a las 3 y 24 horas postadministración. Se evidenció, con una dosis única, una reducción significativa en la medicación para el dolor. Sin embargo, el FAPI-04 muestra una eliminación relativamente rápida del tejido tumoral, lo que limita la dosis de radiación que alcanza el tejido que deseamos tratar. Por lo tanto, la efectividad de la terapia con radionúclidos dirigida por FAP probablemente puede mejorarse con ligandos con períodos de retención más prolongada en el tejido tumoral (24). El ^{90}Y es un emisor β^- , debido a que en el caso del FAPI no se podrían usar isótopos emisores α porque la fijación se da a nivel de los fibroblastos asociados al tumor y no en las células tumorales, es por ello que es necesario utilizar radiación de mayor alcance que la radiación α , para que llegue a las células tumorales.

Si comparamos el FAPI con el radiofármaco PET más empleado, su ventaja principal sobre la FDG en que tiene DOTA como quelante, lo que permite combinarlo con radionúclidos terapéuticos, mientras que la FDG no se puede emplear en terapia pues su combinación con un isótopo radiactivo pesado altera totalmente su biodistribución. También existen ventajas logísticas, el FAPI no requiere de preparación del paciente (ayuno o reposo) y la adquisición de las imágenes se hace a los 10 minutos de la inyección (versus 60 minutos para la FDG) (24, 26).

Al igual que la FDG, el FAPI es un radiofármaco “pantumor” y no es específico para tejidos tumorales, puesto que se acumula también en la inflamación crónica (la FDG en la fase aguda) debido a la reacción fibrótica (18). Este último planteamiento nos permite pensar en su papel potencial en otras enfermedades con remodelación de tejido, como es el caso del infarto de miocardio o enfermedades cardíacas inflamatorias crónicas, desempeñando un papel complementario a la ^{18}F -FDG (27).

CONCLUSIÓN

La teragnosis en Medicina Nuclear ha presentado grandes avances en los últimos años gracias a la investigación de diversas dianas moleculares, probablemente relacionado con la orientación actual hacia una medicina más personalizada y de precisión.

Ya están descritos diversos protocolos de teragnosis mediante el uso de moléculas marcadas con isótopos emisores de radiación, en los que las dosis administradas del radiofármaco son seguras y efectivas, con toxicidad mínima en el tejido sano circundante, coste rentable y efectos secundarios leves. Las entidades en las que actualmente se está empleando la teragnosis son los tumores neuroendocrinos y el cáncer de próstata, en las que además hay estudios que evidencian mayor supervivencia total y libre de enfermedad.

Cabe destacar que es necesario demostrar, previo a la teragnosis con ^{177}Lu -PSMA, la expresión de PSMA en pacientes con cáncer de próstata, así como la expresión de receptores de somatostatina en pacientes subsidiarios de teragnosis para tumores neuroendocrinos con ^{177}Lu -DOTATATE.

Con respecto al FAPI, hasta ahora hay poca evidencia terapéutica, que aunque con buenos resultados, también es oportuno reconocer algunas limitaciones como lo es la escasa dosis de radiación alcanzada por el tejido objetivo, que podría mejorarse con ligandos con períodos de retención más prolongada en el tejido tumoral. Sin embargo, presenta ventajas logísticas y un papel potencial en patologías malignas y benignas con remodelación de tejido como el infarto de miocardio o enfermedades cardíacas inflamatorias crónicas.

El rápido desarrollo de la teragnosis apunta a que va a suponer un cambio significativo en la medicina, especialmente en el tratamiento de estadios más precoces de enfermedades oncológicas; y aunque hasta ahora no hay indicaciones demostradas consistentemente en patologías benignas, ya hay líneas de investigación que nos hacen pensar en su papel potencial en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos S, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Active Treatment with Placebo in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2019;24(12):6–11.
2. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: Past, present and future. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3049–3062.
3. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, et al. Comparison of diagnostic accuracy of ^{111}In -pentetreotide SPECT and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2016;26(3):900–909.
4. Ebberts SC, Braat AJAT, Moelker A, et al. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: Study protocol for a multicenter, randomized controlled trial (LUTIA trial). *Trials*. 2020;21(1):1–9.
5. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):471–495.
6. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(2):130–138.
7. Barakat A, Yacoub B, Homsy M El, et al. Role of Early PET/CT Imaging with ^{68}Ga -PSMA in Staging and Restaging of Prostate Cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):2705–2711.
8. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688–697.

9. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for ^{68}Ga -labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2018;73(5):656–661.
10. Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1288–1299.
11. Beheshti M, Manafi-Farid R, Geinitz H, et al. Multi-phasic ^{68}Ga -PSMA PET/CT in detection of early recurrence in prostate cancer patients with PSA < 1 ng/ml: a prospective study of 135 cases. *J Nucl Med*. 2020;jnumed.119.238071.
12. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>
13. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11–20.
14. Yadav MP, Ballal S, Bal C, et al. Efficacy and Safety of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):19–31.
15. Rasul S, Hacker M, Kretschmer-Chott E, et al. Clinical outcome of standardized ^{177}Lu -PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):713–720.
16. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated ^{177}Lu -labeled PSMA-617 radioligand therapy using treatment activities of up to 9.3 GBq. *J Nucl Med*. 2018;59(3):459–465.
17. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): Substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl*. 2014;8(5–6):454–463.
18. Jiang GM, Xu W, Du J, et al. The application of the fibroblast activation protein a-targeted immunotherapy strategy. *Oncotarget*. 2016;7(22):33472–33482.
19. Henry LR, Lee HO, Lee JS, et al. Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1736–1741.
20. Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2008;37(2):154–158.
21. Zhang Y, Tang H, Cai J, et al. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion. *Cancer Lett* [Internet]. 2011;303(1):47–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.011>
22. Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, et al. Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(4):498–510.
23. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1423–1429.
24. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1415–1422.
25. Welt S, Divgi CR, Scott AM, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: A phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1193–1203.
26. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *J Nucl Med*. 2019;60(3):386–392.
27. Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, et al. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2015;87:194–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.08.016>

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:

Carreras-Delgado J. L.

Teragnosis en medicina nuclear

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 54–59

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev06

RELACIÓN AUDIO-RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON OTOSCLEROSIS

AUDIOMETRIC-RADIOLOGIC CORRELATION IN PATIENTS WITH OTOSCLEROSIS

Anca Oprisan¹; Nicolás Albertz¹; Juan Delgado-Moraleda¹; Luisa Londoño-Villa¹; Manuel Mateos-Fernández³; Miguel Mazón¹; Luis Martí-Bonmatí^{1,2}

¹ Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

² Grupo de Investigación Biomédica en Imagen. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

³ Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Palabras clave:

Otosclerosis;
Audiometría;
Tomografía
Computarizada de
hueso temporal.

Keywords:

Otosclerosis;
Audiometry;
Temporal bone
computed
tomography.

Resumen

Objetivo: Evaluar los hallazgos de otosclerosis en la TC de hueso temporal comparado con los resultados del análisis por audiometría pre y postquirúrgica.

Método: Se incluyeron 44 paciente, con un total de 53 oídos, cuyo diagnóstico de otosclerosis fue extraído del informe de cirugía evaluado prequirúrgico mediante una TC hueso temporal y audiometría pre- y postintervención. Se utilizó SPSS Statistics 23.0 para el procesamiento de los datos. Se estableció como afectación fenestral el compromiso de la físsula ante fenestram (grupo 1) y como afectación coclear o retrofenestral el compromiso coclear difuso o parcheado (grupo 2). La audiometría se recogió como el promedio tonal puro de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000 Hz, y el decalaje (gap) óseo-aéreo, obtenidos antes y después de la cirugía. Se consideró p valor <0.05 como estadísticamente significativo.

Resultados: De los 53 oídos afectados por otosclerosis, 16 oídos (30%) presentaban afectación coclear y 37 (60%) fenestral. El diámetro medio del foco de otosclerosis fue de 2.47 mm, con una desviación estándar de 1.51 y la altura del nicho de la ventana oval fue de 1.55 mm con una desviación estándar de 0.35, sin identificar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Se identificó una relación significativa (correlación lineal de Pearson, $p<0.05$) entre el diámetro del foco de otosclerosis y los valores audiométricos medidos en dB.

Conclusión: Los hallazgos sugieren la utilidad de la evaluación de la extensión del foco de otosclerosis por TC hueso temporal, dado que a mayor extensión del foco de otosclerosis mayor pérdida auditiva sensorial y con menor recuperación tras la intervención quirúrgica.

Abstract

Objective: To evaluate the findings of otosclerosis in the temporal bone CT compared with the results of the pre and post-surgical audiometry analysis.

Method: 44 patients were included, with a total of 53 ears. The diagnosis of otosclerosis was made by audiometry in conjunction with CT and surgery findings. The post-surgical evaluation was performed with audiometry. SPSS Statistics 23.0 was used for the data processing. The involvement of the físsula ante fenestram (group 1) was considerate fenestral affectation. The diffuse or patched cochlear involvement (group 2) was considerate coclear or retrofenestral involvement. Audiometry was recorded as the pure tonal average of the frequencies 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, and the bone-air gap, was obtained before and after surgery. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Of the 53 ears affected by otosclerosis, 16 ears (30%) had cochlear involvement and 37 (60%) fenestral involvement. The average diameter of the otosclerosis focus was 2.47 mm, with a standard deviation of 1.51 and the height of the oval window niche was 1.55 mm with a standard deviation of 0.35, without identifying statistically significant differences between the two groups. A significant relationship (Pearson's linear correlation, $p < 0.05$) was identified between the diameter of the otosclerosis focus and the audiometric values measured in dB.

Conclusion: The findings of our study show the usefulness of temporal bone CT in the evaluation of the extension of the otosclerosis focus, since a greater extension of the otosclerosis focus is associated with greater sensory hearing loss and with less hearing recovery after the surgical intervention.

Autor para la correspondencia

Anca Oprisan

Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

C/ Pere Bonfill, 5, 3º piso, puerta 5 · 46008 Valencia

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: oprisan.anca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La otosclerosis es una osteodistrofia autosómica dominante de la cápsula ótica (1-4). Es una de las causas más frecuentes de hipoacusia en la población adulta (3). También se llama otoespongiosis, ya que se caracteriza por una sustitución del hueso endocranal normal por otro espongiótico vascular que posteriormente tiende a recalcificarse. Según su localización se clasifica en fenestral y retrofenestral/coclear (5,6). Típicamente cursa con hipoacusia conductiva por afectación del ligamento anular que condiciona una fijación de la articulación estapedo-vestibular.

Su diagnóstico se ha basado tradicionalmente en la historia clínica, examen físico y audiometría. La otosclerosis presenta una audiometría típica con hipoacusia de conducción caracterizada por una separación anormal de la vía ósea y la aérea (gap) de predominio en los 2.000 kHz (escotadura de Carhartt) (Fig. 1) (7). Otros síntomas atípicos son la hipoacusia neurosensorial, acúfenos y vértigo (8).

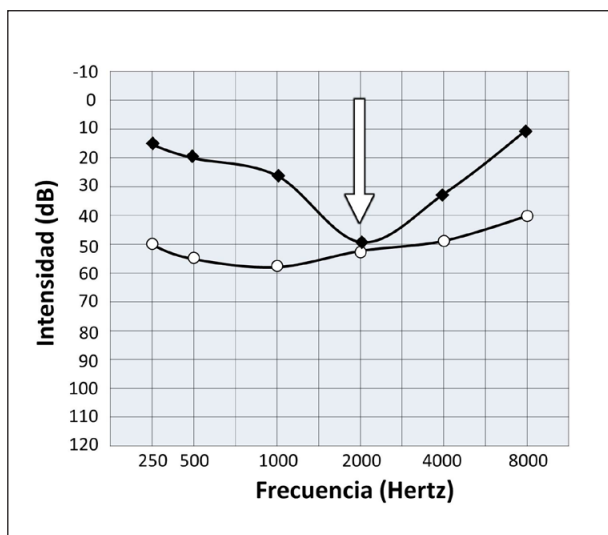


Figura 1. Audiometría de paciente con otosclerosis en la que se observa el gap anormal entre la vía ósea y la aérea, escotadura de Carhartt (flecha).

La tomografía computarizada (TC) sin contraste intravenoso es la técnica de imagen de elección para la confirmación del diagnóstico, evaluación de diagnósticos alternativos y valoración anatómica preoperatoria. Permite detectar focos otoscleróticos de hasta 1 mm(1). Se han propuesto diversas clasificaciones de la otosclerosis mediante TC basadas en la extensión de la afectación, la de mayor aceptación es la de Symons/Fanning por su buena concordancia inter e intraobservador (5,6), recomendándose su utilización en los informes radiológicos (Fig. 2) (9).

La correlación de los hallazgos de TC y los resultados audiométricos y quirúrgicos (Fig. 3) presenta una escasa evidencia científica con resultados poco concluyentes (10-12). Nuestro objetivo es correlacionar los hallazgos de TC según la localización

fenestral/retrofenestral y los resultados audiométricos en pacientes con otosclerosis, ya que ambas exploraciones pueden generar una información adicional relevante para predecir el pronóstico y escoger el mejor tratamiento.

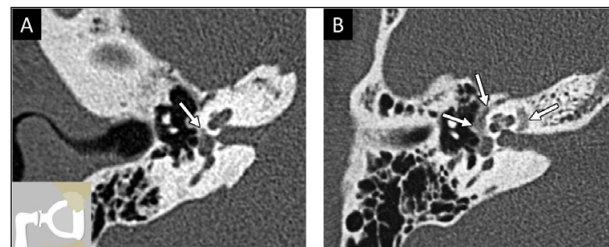


Figura 2. Imagen transversal de TC de hueso temporal derecho (A) en la que se identifica un foco radioluciente en el margen anterior de la ventana oval (flecha) correspondiente a otosclerosis fenestral. Fíjese en el diagrama en el que se representa el foco de otosclerosis afectando la platina, limitando su movilidad. En la imagen transversal de TC de hueso temporal derecho de otro paciente (B) se identifican focos radiolucientes confluentes alrededor de la ventana oval y de la cóclea por otosclerosis fenestral y coclear (flechas).

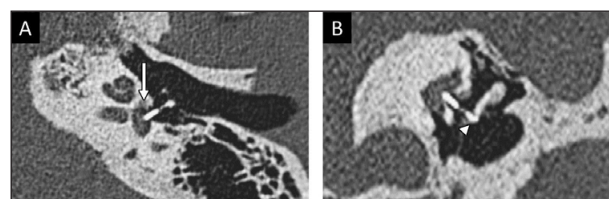


Figura 3. Imagen transversal de TC de hueso temporal y reconstrucción coronal (A y B) de un paciente intervenido de estapedotomía que muestran el foco de otosclerosis fenestral (flecha) y la prótesis estapedial adecuadamente posicionada con correcto engastado con el yunque (punta de flecha).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y observacional de pacientes con otosclerosis tratados quirúrgicamente (estapedectomía o estapedotomía) durante cuatro años (enero 2014 a diciembre 2017) y con un seguimiento clínico de al menos año y medio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico definitivo de otosclerosis confirmado por cirugía, con una exploración de TC del hueso temporal previa a cualquier intervención quirúrgica, y con pruebas de audiometría antes y tras la cirugía. Esta serie inicial consta de 115 pacientes con 133 oídos afectados. De ellos se excluyeron aquellos casos en los que las pruebas de TC y/o audiometría no estuvieran disponibles en la historia clínica del hospital (71 pacientes, 80 oídos equivalentes al 60%).

Los pacientes y sus datos clínicos se obtuvieron de la base de datos de nuestra institución, previa autorización del Comité de Ética de la Investigación del hospital. De todos los pacientes finalmente reclutados

se recogieron los datos demográficos (edad en el momento de la cirugía, sexo), clínicos (hipoacusia, tinitus) y el informe de TC (tamaño en milímetros del foco de otosclerosis y su localización fenestral o coclear). Se estableció como afectación fenestral el compromiso de la *fissula ante fenestram* (grupo 1) y como afectación coclear o retrofenestral el compromiso coclear difuso o parchado (grupo 2).

La TC del hueso temporal se obtuvo con un equipo multidetector de 64 canales (Brilliance, Philips, Países Bajos) sin administración de contraste y con una técnica de alta resolución (120 kV, 300 mAs, reconstrucciones multiplanares a 0.67 mm solapadas 0.33 mm).

La audiometría (Interacoustics Affinity 2.0/Equinox 2.0 e Interacoustics Audioteest 340 Model AC 40) se recogió como el promedio tonal puro de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000 Hz. El decalaje (*gap*) óseo-aéreo se expresa como la diferencia entre el umbral auditivo de la vía aérea y el de la vía ósea para una misma frecuencia, obtenidos antes y después de la cirugía.

Para el análisis estadístico se usaron pruebas paramétricas y no paramétricas según la distribución de los datos, prueba t para muestras independientes (valores audiométricos pre- y postquirúrgicos cuantificados en dB de los dos grupos de otosclerosis) y correlación lineal de Pearson (valores del diámetro máximo del foco de otosclerosis medido en milímetros, el *gap* pre- y postquirúrgico cuantificados en dB de los dos grupos de otosclerosis; SPSS Statistics 23.0, España). Se consideró significativa un p valor <0.05.

RESULTADOS

Del total de 133 oídos evaluados, el número de afectados fue de 53, incluyendo finalmente 44 pacientes, de los cuales 9 tenían afectación bilateral y 35 unilateral (Fig. 4). La media de edad de los sujetos fue de 51 años (desviación estándar de 9 años, rango desde los 34 hasta los 70 años, distribución normal).

En las imágenes de TC, 16 oídos (30%) presentaban afectación coclear y 37 (60%) fenestral (Fig. 5). La altura del nicho de la ventana oval fue de 1.55 mm con una desviación estándar de 0.35, medida en el plano transversal. El diámetro medio del foco de otosclerosis fue de 2.47 mm, con una desviación estándar de 1.51, sin identificar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

El promedio tonal puro de la vía ósea prequirúrgica de los dos grupos se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($p < 0.03$), demostrando que la afectación fenestral tiene una menor pérdida audiométrica prequirúrgica que la afectación coclear (Fig. 6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el promedio tonal puro de la vía ósea de los grupos tras la intervención (Fig. 7). El promedio tonal puro de la vía aérea y *gap* pre- y posquirúrgico entre los dos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

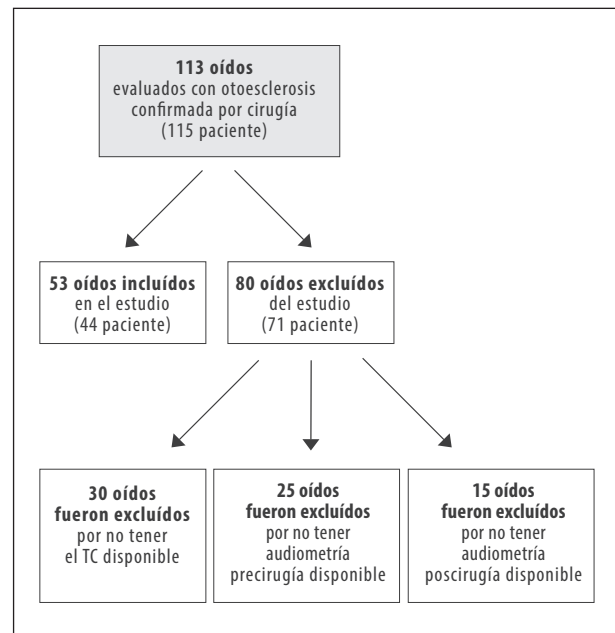


Figura 4. Diagrama de flujo con los pacientes evaluados con el diagnóstico de otosclerosis confirmado por cirugía

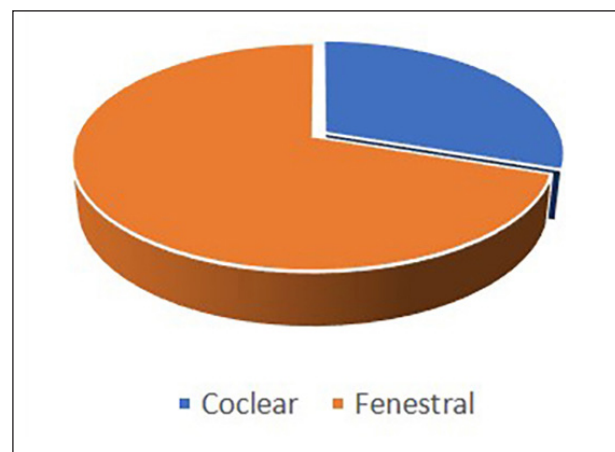


Figura 5. Distribución de la otosclerosis por localización en TC de hueso temporal.

Se identificó una relación significativa (correlación lineal de Pearson, $p < 0.05$) entre el diámetro del foco de otosclerosis y los valores audiométricos medidos en dB. Se encontró una débil correlación ($r < 0.7$) entre la afectación ósea y los valores audiométricos, no significativa. La correlación lineal de Pearson entre la altura del nicho de la ventana oval y los valores de audiometría medidos en dB, muestra una correlación débil ($r < 0.7$), no siendo significativa.

DISCUSIÓN

En este trabajo se demuestra la relación positiva entre los hallazgos de la TC y los niveles audiométricos preoperatorios de la otosclerosis, considerando así la

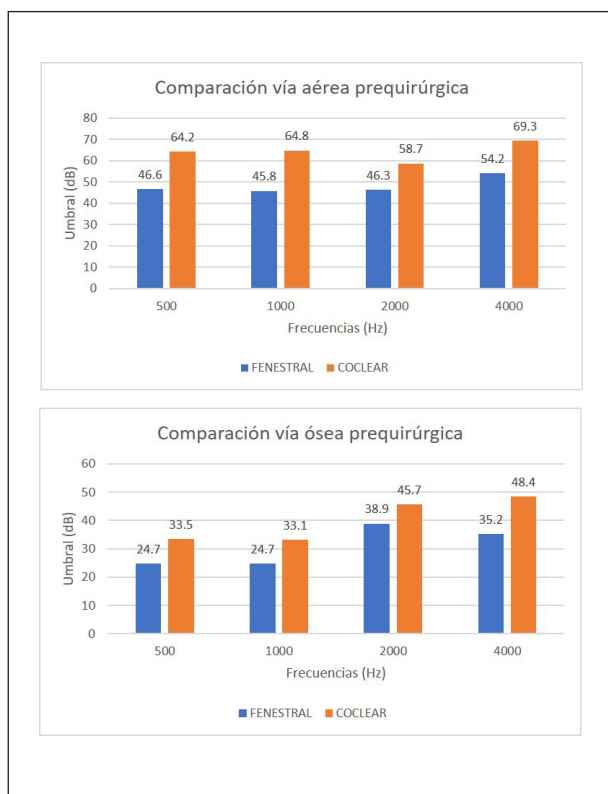


Figura 6. Comparación preoperatoria del umbral auditivo en la vía aérea y ósea con afectación coclear y fenestral en las principales frecuencias.

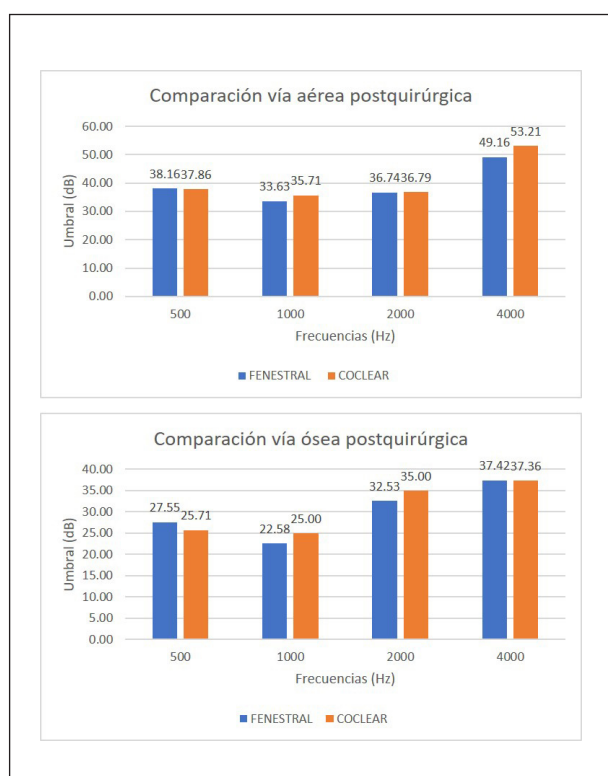


Figura 7. Comparación postoperatoria del umbral auditivo en la vía aérea y ósea con afectación coclear y fenestral en las principales frecuencias.

TC y la audiometría como herramientas complementarias útiles para estimar la extensión de la otosclerosis, ya que a mayor extensión ósea los pacientes presentan mayor pérdida auditiva y menor recuperación tras la intervención (8).

Publicaciones previas han demostrado que hallazgos por TC tienen correlación con los resultados postoperatorios, encontrando una relación estadísticamente significativa entre la extensión de la otosclerosis y la mejoría de los umbrales auditivos después de la operación.

Hueb et al. demostraron una correlación positiva en 37 oídos con otosclerosis de las dimensiones de las lesiones, la actividad y el grado de afectación coclear en comparación con la transmisión ósea(13). De otro lado, Schuknecht and Barber estudiaron 48 oídos con otosclerosis clínica y no observaron ninguna asociación entre los umbrales de conducción ósea y el tamaño de la lesión, la actividad de la lesión, la afectación coclear o de la ventana redonda(14).

En el estudio de Shin et al. donde se analizaron 437 TC, los pacientes con otosclerosis extensa, presentaron un umbral de conducción aérea y ósea postoperatorio alto, con una menor mejoría en comparación con el grupo de pacientes con otosclerosis localizada (8). Por otra parte, otros autores han demostrado en una serie de 200 pacientes operados que el grupo con otosclerosis extensa o con umbrales preoperatorios elevados de conducción aérea y ósea tienen una menor probabilidad de mejorar estos niveles en comparación con los pacientes con otosclerosis radiológicamente localizada (15). Por lo tanto, es importante informar al paciente, antes de cualquier procedimiento quirúrgico, sobre la efectividad relativa de la cirugía en caso de otosclerosis extensa.

Finalmente, la TC de hueso temporal es útil en diagnóstico de otosclerosis, y, además, permite detectar variantes anatómicas fundamentales para el cirujano de cara a la intervención quirúrgica. (16)

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se logró demostrar que existe un mayor grado de pérdida auditiva cuando la otosclerosis presenta una mayor extensión ósea, especialmente cuando existe afectación coclear.

La permeabilidad de la ventana oval representa un factor importante en el éxito del tratamiento quirúrgico, pero no se ha podido establecer una relación entre la altura de la misma y los valores de audiometría obtenidos pre- y postintervención. La falta de relación puede ser atribuible al número limitado de pacientes incluidos en el presente estudio y a que no se ha valorado el tipo de cirugía realizada.

La realización de un estudio prospectivo multicéntrico con un mayor número de pacientes podría establecer con más precisión la relación de los hallazgos por TC y audiometría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Purohit B, R Op de Beeck K. Imaging in otosclerosis: A pictorial review. *Insights Imaging* 2014; 5(2): 245-252.
2. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment. *JAAPA* 2017; 30(2): 17-22.
3. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. Additive value of "otosclerosis-weighted" images for the CT diagnosis of fenestral otosclerosis. *Acta Radiol* 2017; 58(10): 1215-1221.
4. Gredilla Molinero J, Mancheño Losa M, Santa-maría Guinea N, et al. Update on the imaging diagnosis of otosclerosis. *Radiología* 2016; 58(4): 246-256.
5. Lee TC, Aviv RI, Chen JM, et al. CT Grading of otosclerosis. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(7): 1435-1439.
6. Marshall AH, Fanning N, Symons S, et al. Cochlear implantation in cochlear otosclerosis. *Laryngoscope* 2005; 115(10): 1728-1733.
7. Stott C, Arteaga P, Moyano L. What do we know about otosclerosis?: Anatomic-pathological aspects. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2005; 65: 179-186.
8. Shin YJ, Fraysse B, Deguine O, et al. Sensorineural hearing loss and otosclerosis: a clinical and radiologic survey of 437 cases. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(2): 200-204.
9. Casas JS, Rodríguez D, Miranda G, et al. Otosclerosis: Revisión de aspectos etiopatogénicos, clínico-demográficos e imagenológicos. *Rev Chil Radiol* 2016; 22(3): 108-113.
10. Dudau C, Salim F, Jiang D, et al. Diagnostic efficacy and therapeutic impact of computed tomography in the evaluation of clinically suspected otosclerosis. *Eur Radiol* 2017; 27(3): 1195-1201.
11. Min JY, Chung WH, Lee WY, et al. Otosclerosis: Incidence of positive findings on temporal bone computed tomography (TBCT) and audiometric correlation in Korean patients. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(1): 23-28.
12. Kiyomizu K, Tono T, Yang D, et al. Correlation of CT analysis and audiometry in Japanese otosclerosis. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31(2): 125-129.
13. Hueb MM, Goycoolea MV, Paparella MM, et al. Otosclerosis: The University of Minnesota Temporal Bone Collection. *Otolaryngol Neck Surg* 1991; 105(3): 396-405.
14. Schuknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope* 198; 95(11): 1307-1317.
15. Marx M, Lagleyre S, Escudé B, et al. Correlations between CT scan findings and hearing thresholds in otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2011; 131(4): 351-357.
16. Khamassi K, Mahfoudhi M, Mbarek H, et al. Otosclerosis: Contribution of Computed Tomography and Radio-Anatomical Correlations. *Open J Clin Diag* 2015; 05(02): 74-80.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

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:

Oprisan A.

Relación audio-radiológica en pacientes con otosclerosis

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 60-64

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev07

ORIGINAL

POTENCIAL CONTRIBUCIÓN DEL MIOCARDIO HIBERNADO AL COMPORTAMIENTO MECÁNICO VENTRICULAR EN LA ENFERMEDAD CORONARIA RESIDUAL POST-INTERVENCIONISMO. EXPERIENCIA PILOTO APLICANDO ANÁLISIS DE FASE POR TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO GATILLADA (GATED-SPECT)

POTENTIAL CONTRIBUTION OF HIBERNATED MYOCARDIUM TO VENTRICULAR MECHANICAL DYSSYNCHRONY IN RESIDUAL CORONARY STENOSIS AFTER PERCUTANEOUS INTERVENTION. A PILOT STUDY APPLYING GATED SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY (GATED-SPECT) PHASE ANALYSIS

Federico Ferrando-Castagnetto^{1,2}; María Pedrera Canal²; Carlos Real³; María Fernanda Ollarves Carrero²; José Carlos Rodríguez Gómez²; Cristina Gamila Wakfie-Corieh²; María Jesús Pérez Castejón²; José Luis Carreras Delgado²

¹ Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

² Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

³ Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

Palabras Clave:

Hibernación;
Disincronía;
Enfermedad coronaria.

Keywords:

Hibernation;
Dyssynchrony;
Coronary disease.

Resumen

La hibernación es un sustrato fisiopatológico miocitario reversible que puede detectarse mediante técnicas de imagen. Sin embargo, el impacto real de la cuantía del miocardio viable sobre la dinámica contráctil ventricular izquierda ha sido poco evaluado. OBJETIVO: Analizar la correlación del miocardio viable con la disincronía mecánica intraventricular izquierda en individuos con enfermedad coronaria residual postintervencionismo percutáneo. MÉTODOS: Del histograma de fase en reposo se obtuvieron desvío estándar (DEF) y ancho de banda de fase (ABF) en una muestra retrospectiva de pacientes derivados a SPECT gatillado. Se excluyeron los pacientes en ritmo no sinusal, con QRS ancho, disfunción renal, miocardiopatía hipertrófica y enfermedad valvular. La muestra se dividió en dos grupos según la presencia (n=25) o ausencia (n=90) de enfermedad epicárdica residual tras un evento coronario agudo. Los índices del análisis de fase (AF) se correlacionaron con la cuantía de miocardio viable para dos umbrales de captación (40% y 50%) mediante el coeficiente de Pearson (r). RESULTADOS. Los grupos de pacientes con y sin lesiones epicárdicas no difirieron en edad, FEVI ni volúmenes cavitarios basales. La cuantía del miocardio no viable se correlacionó mejor con los índices del AF en presencia de lesiones epicárdicas residuales. Esta correlación fue más potente para el ABF (r=0.82, IC95%: 0.63-0.91, p<0.0001) que para el DEF (r=0.77, IC95%: 0.53-0.89, p<0.0001) y disminuyó a r=0.73 y 0.77, respectivamente, cuando se utilizó un mayor umbral de viabilidad (50%). La correlación más potente se observó en aquellos con lesiones residuales y defectos fijos sugestivos de infarto (r=0.93 para ABF, p<0.0001). CONCLUSIONES: En pacientes con estenosis residual postintervencionismo, la cuantía del miocardio hibernado se correlaciona estrechamente con la disincronía mecánica intraventricular. La correlación mayor se observa con un umbral de captación miocárdica basal $\geq 40\%$, especialmente cuando coexiste tejido cicatrizal.

Abstract

Hibernation is a reversible myocyte pathophysiological substrate that can be detected by several imaging techniques. However, the true impact of the amount of viable myocardium on left ventricular contractile dynamics has been poorly evaluated. OBJECTIVE: To analyze the correlation of viable myocardium with left ventricle mechanical dyssynchrony in subjects with residual stenosis after percutaneous coronary intervention. METHODS: Phase standard deviation (PSD) and phase bandwidth (PBW) at rest were obtained in a retrospective sample of patients referred to gated-SPECT. Patients in non-sinus rhythm, wide QRS, renal dysfunc-

Autor para la correspondencia

Federico Ferrando-Castagnetto

Carlos Sainz García de Robles, 25. Apto 4i

Distrito Valdezarza · 28035 Madrid

Tlf.: +34 697 391 784 | E-Mail: federico.ferrando@gmail.com

tion, hypertrophic cardiomyopathy and valvular heart disease were excluded. The sample was divided into two groups according to the presence (n=25) or absence (n=90) of residual epicardial disease after an acute coronary event. Phase analysis (PA) indexes were correlated with the amount of viable myocardium applying two uptake thresholds (40% and 50%) using Pearson coefficient (r). RESULTS. Both groups of patients did not differed in age, basal LVEF or cavitory volumes. The amount of nonviable myocardium was better correlated with PA indexes in the presence of residual epicardial lesions. This correlation was more powerful for PBW (r=0.82, 95% CI: 0.63-0.91, p<0.0001) than for PSD (r=0.77, 95% CI: 0.53-0.89, p<0.0001) and decreased to r=0.73 and 0.77, respectively, when a higher viability threshold was considered (50%). The best correlation was observed in those with residual lesions and fixed perfusion defects suggestive of scar (r=0.93 for ABF, p<0.0001). CONCLUSIONS: In patients with residual stenosis after percutaneous coronary intervention, the amount of hibernated myocardium correlates closely with mechanical ventricular dyssynchrony. The best correlation is observed when using a baseline myocardial uptake threshold of at least 40%, especially when scar tissue coexists.

INDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AF: análisis de fase
ABF: ancho de banda de fase
DEF: desviación estándar de fase
DMVI: disincronía mecánica del ventrículo izquierdo
ESD: escore de suma diferencial
ESR: escore de suma en reposo
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Gated-SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Único gatillada
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
TRC: terapia de resincronización cardíaca
VSE: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo.

INTRODUCCIÓN

La arquitectura muscular cardíaca que garantiza una función sistó-diastólica normal es compleja. Tras décadas de metódico trabajo con piezas de disección, F. Torrent-Guasp demostró que el corazón humano está formado por una única banda muscular plegada sobre sí misma en forma helicoidal ("el hélix"), bombeando la sangre hacia la periferia y a la vez succionando el volumen de la precarga a través de una torsión sobre sí misma. (1) Esta disposición única posibilita una secuencia contráctil ventricular caracterizada por un movimiento circunferencial y un acortamiento longitudinal simultáneos, que transcurre desde el vértice a la base. La RMN de fusión marcada ha confirmado los hallazgos de Torrent-Guasp; una orientación en dos grandes disposiciones circunferencial y longitudinal, en transición gradual desde una dirección a otra, es el sustrato anatómico moderno de la función contráctil normal (2) Debido a esta compleja arquitectura, diferentes regiones del miocardio deben ser activadas en una secuencia temporal exacta para desencadenar un ciclo contráctil normal. En efecto, la normal activación eléctrica a través del sistema His-Purkinje avanza en un frente de onda con disparidades

regionales que duran apenas 80-100 milisegundos de principio a fin (*sincronía eléctrica*). Esta complejidad permite comprender que, incluso el corazón de estructura y función normal pueda exhibir una mínima DMVI. (3)

El clínico suele afrontar dificultades en el manejo de la cardiopatía isquémica crónica. En estos casos, la toma de decisiones suele ser difícil, pues las evidencias disponibles sobre los beneficios individuales y sinérgicos de distintas modalidades terapéuticas son heterogéneas y/o contradictorias. Como casi la mitad de los pacientes con QRS prolongado y disfunción sistólica severa sintomática son portadores de cardiopatía isquémica, y debido a que no se obtiene una respuesta favorable en una proporción considerable de los que reciben TRC, (4) explorar los efectos de la revascularización sobre la dinámica contráctil del VI es una cuestión relevante.

Algunos factores que contribuyen a la DMVI en la enfermedad coronaria crónica, como las características del tejido cicatrizal, la severidad de la isquemia y la presencia y extensión del *miocardio viable*, pueden ser evaluados mediante la gated-SPECT. La *hibernación* y el *aturdimiento* (o *atontamiento*) son los dos sustratos fisiopatológicos que exhibe el *miocardio viable* en la enfermedad coronaria crónica; a menudo coexistiendo en un mismo paciente. El término *hibernación* miocárdica se refiere a un estado adaptativo del músculo cardíaco en el que se ha producido una reducción crónica del flujo coronario que conduce a una disminución de su capacidad contráctil, pero es reversible y se recupera parcial o totalmente con la revascularización coronaria. (5) El *aturdimiento* miocárdico, en cambio, se define como el deterioro de la función contráctil del miocardio, producido por una isquemia o una oclusión coronaria aguda, que es reversible tras la reperfusión temprana del flujo coronario con la revascularización, percutánea o quirúrgica, de los lechos coronarios obstruidos. La recuperación de la contractilidad se difiere en días o semanas. En cualquier variante, el miocardio viable representa un sustrato metabólico potencialmente reversible y cuantificable mediante técnicas de

imagen. Aunque está bien demostrado que el tejido cicatrizal (6) y la isquemia (7) ejercen un papel importante en la dinámica contráctil del VI, los impactos del miocardio viable sobre la DMVI han sido poco explorados en distintas presentaciones de la enfermedad coronaria.

El AF por gated-SPECT es una herramienta no invasiva sólida, de fácil aplicación, confiable y de impacto clínico para cuantificar la DMVI. Además, las medidas de disincronía obtenidas presentan escasa variabilidad test-retest, inter e intra-examinador. (8). Sin embargo, son muy escasas las experiencias que han aplicado AF para evaluar el efecto de la hibernación sobre la DMVI, pues el área de estudio más relevante se ha dirigido a evaluar la capacidad de la técnica para predecir la respuesta a la TRC. (9,10) Aplicando AF analizamos la correlación del miocardio viable con la disincronía mecánica del VI en individuos con enfermedad coronaria residual sin disincronía eléctrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico.

Población de estudio

Estudiamos todos los pacientes que fueron remitidos consecutivamente a gated-SPECT, cuyo objetivo era evaluar la presencia y severidad de isquemia miocárdica inducida, a criterio del cardiólogo tratante. Se incluyeron los estudios realizados entre el 1ro de junio de 2019 y el 28 de febrero de 2020. Fueron excluidos los pacientes en ritmo no sinusal, con QRS ancho (≥ 120 ms), bloqueo aurículo-ventricular de 2do o 3er grado, extrasístolia frecuente, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatía mitral u aórtica moderada/severa, evento coronario agudo en curso, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal moderada/severa o problemas técnicos.

Imágenes gammagráficas

La gated-SPECT se realizó en dos días estrés-reposo. La sensibilización se realizó con esfuerzo en cinta sinfín (Bruce) o fármacos vasodiladores (adenosina, regadenoson). El radiofármaco utilizado fue ^{99m}Tc -MIBI en dosis de 925-1110 MBq. Las imágenes se obtuvieron a los 45-60 minutos de inyectar ^{99m}Tc -MIBI en una gammacámara híbrida (GE OPTIMA NM/CT 640 y GE INFINIA Hawkeye 4), utilizando un colimador de baja energía y alta resolución. Se adquirieron 30 imágenes cada 6 grados de paradas angulares de 30 segundos cada una a 8 cuadros/ciclo cardíaco, en una matriz de 128×128 . Se usó una ventana de intervalo RR dentro del 20% de la longitud promedio antes del ciclo de exploración. El procesamiento se realizó en la estación de trabajo Xeleris

(GE Healthcare) a través del método iterativo OSEM. Para definir la extensión e intensidad de los defectos de perfusión se utilizó una escala visual semicuantitativa en un mapa polar de perfusión de 17 segmentos, desde 0=normal, a 4=ausencia de perfusión. La intensidad de los defectos se registró mediante los escores ESR y ESD. Además, se obtuvo el VSF (ml) y la FEVI basal (%). Tras interpretar las imágenes, dos expertos expresaron un juicio sobre la presencia, severidad y localización de la isquemia y los defectos de perfusión sugestivos de cicatriz postinfarto o miocardio viable. La cuantía del miocardio viable se expresó como % de la masa ventricular, considerando dos umbrales de captación basal del radiotrazador ($\geq 40\%$ y $\geq 50\%$, figura 1).

Angiografía coronaria

El estudio se realizó en el gabinete de hemodinámica. Se efectuaron proyecciones fluoroscópicas para identificar la/s arteria/s y lesión/es culpable/s del cuadro clínico y los hallazgos previos por imagen, cuando correspondiera. Tras un evento coronario agudo, se intervino siguiendo las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología, que requiere considerar el estado clínico y comorbilidades, la significancia de la estenosis con base en el % de obstrucción luminal, los hallazgos angiográficos sugestivos de ruptura de placa, el patrón de flujo distal y, cuando fuera necesario, la significancia fisiológica medida por sonda intraarterial. La angioplastia se realizó siguiendo protocolos habituales, quedando a criterio del hemodinamista el tipo y número de stent/s a implantar. El procedimiento se consideró exitoso cuando obtuvo un flujo distal TIMI 2-3 sin complicaciones mayores. A los efectos del análisis comparativo, las lesiones residuales se definieron como aquellas que determinaban al menos una reducción luminal de 20% en vasos no culpables y no fueron sometidas a intervencionismo antes de la gated-SPECT. La decisión del hemodinamista actuante para no intervenir sobre estas lesiones se fundamentó en la clínica y el perfil de riesgo al ingreso, las características anatómicas de el/los vasos, la ausencia de relevancia funcional medida por sonda de presión intracoronaria y/o imposibilidades técnicas de proceder al intervencionismo e implante de stent/s.

Análisis de fase

El método utilizado para extraer la amplitud, que representa el grado de engrosamiento sistólico de la pared del VI, y la fase, que se refiere al tiempo de inicio de la contracción mecánica, a partir de los recuentos regionales ventriculares y sus cambios obtenidos durante la gated-SPECT ha sido descrito por J. Chen et al. (11) Para el AF se utilizó SyncTool de Emory Cardiac Toolbox® (Emory University, Syntermed, Atlanta). Dicha herramienta asigna un ángulo de fase en cada píxel de la imagen de fase desde el primer armónico de la curva de actividad de Fourier. A partir del histograma de fase en reposo obtuvimos los índices de disincronía DEF y ABE, en grados.

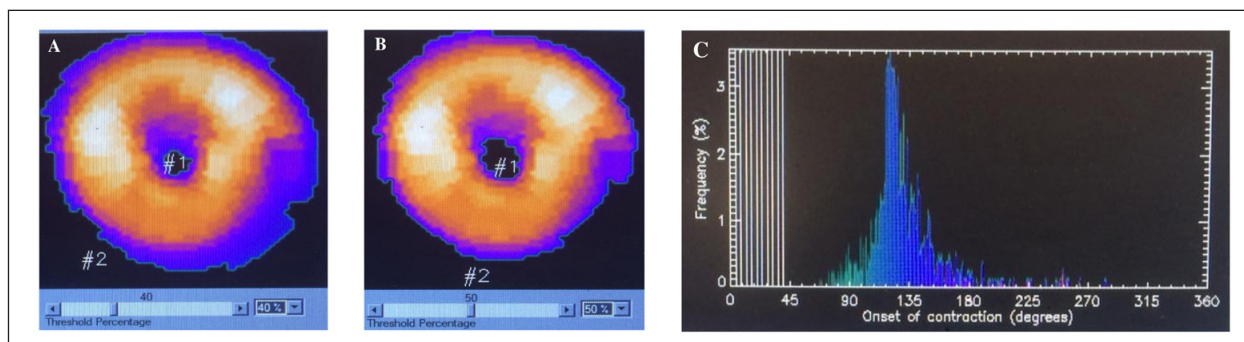


Figura 1. Mapas polares e histograma de fase basales en un paciente de la serie. En oscuro se señala la hipocaptación del miocardio no viable en función del umbral de captación elegido para definir la viabilidad. Al considerar un umbral de 40% (panel A) los defectos #1 y #2 no viables representan un 12% de la masa ventricular y al considerar un umbral de 50% (panel B) ambos defectos involucran el 23% de la masa ventricular. El panel C muestra el histograma de fase en reposo: DEF=34.54 grados, ABF=106.00 grados.

Estadística

La muestra se dividió en dos grupos según la presencia (n=25) o ausencia (n=90) de enfermedad coronaria residual. Las variables continuas se expresaron como media \pm DE o mediana, RIQ 25-75% y las discretas como frecuencias relativas (%).

Para comparar las variables continuas se utilizó test de "t" apareado o Mann-Whitney, cuando correspondiera, mientras que para comparar las variables discretas se aplicó test exacto de Fisher. En cada grupo, los índices del AF en reposo se correlacionaron con la cuantía del miocardio viable mediante el coeficiente ("r") de Pearson con su IC 95%, definido para dos umbrales de captación (40% y 50%, figura 1).

En los pacientes con lesiones residuales, este análisis se amplió a los subgrupos que presentaron infarto y/o isquemia por imágenes, aplicando un modelo de regresión lineal simple, y graficando el margen de error de las medidas individuales (95%) con relación a la línea que mejor representaba la distribución de los datos. Se consideró un valor de p significativo < 0.05 (dos colas). Para los análisis y gráficas se utilizó el software Graphpad Prism® Inc. 8.0.

Consideraciones éticas

Se respetaron las normas de la declaración de Helsinki, salvaguardando el anonimato y la confidencialidad de los datos en toda la población. Los pacientes firmaron consentimiento informado para la gated-SPECT.

RESULTADOS

Se incluyeron 115 pacientes, de 69 \pm 13 años, la mayoría hombres (60%). Un 20% había sufrido infarto previamente, realizándose una angioplastia coronaria durante un síndrome coronario agudo con elevación de ST en el 26% de los casos. El 7% recibió cirugía de bypass. Los pacientes con lesiones residuales eran más frecuentemente hombres (40 vs. 17%, p = 0.0028). Los grupos con y sin lesiones epicárdicas residuales no difirieron significativamente en otras variables de relevancia clínica-angiográfica como edad (73, 51-75 vs. 71, 58-80 años, p=0.95), diabetes (3 vs. 10%, p>0.99), FEVI basal (63.8 \pm 9.9 vs. 63.5 \pm 13.4%, p=0.89) ni volúmenes cavitarios en reposo (VSF=36.0, 26.5-53.0 vs. 36.5, 20.8-58.8 ml, p=0.37). La cuantía del miocardio viable se correlacionó mejor con los índices del AF en presencia de lesiones residuales (tabla 1).

Tabla 1.- Correlación entre el AF y el % de miocardio no viable considerando dos umbrales de captación basal, en pacientes con y sin lesiones residuales

| | UMBRAL de captación basal | DEF (grados) | ABF (grados) |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| CON lesiones residuales | 40% | 0.77* (0.54-0.89) | 0.82* (0.63-0.92) |
| | 50% | 0.73 (0.48-0.88) | 0.77 (0.54-0.89) |
| SIN lesiones residuales | 40% | 0.53 (0.36-0.66) | 0.59 (0.44-0.71) |
| | 50% | 0.56 (0.40-0.69) | 0.62 (0.47-0.73) |

En presencia de lesiones residuales, el índice de correlación "r" (IC 95%) es mayor para el ABF (r=0.82, p<0.0001) que para el DEF (coeficiente r=0.77, p<0.0001) al considerar un umbral de captación basal de 40% (asteriscos en negrita), disminuyendo a 0.77 y 0.73, respectivamente, con un umbral de 50%. En ausencia de lesiones residuales, las correlaciones son más débiles para ambos umbrales de captación basal (coeficientes "r" entre 0.53 y 0.62).

Análisis de subgrupos en presencia de lesiones residuales (figura 2)

En sujetos con lesiones residuales y cicatriz por imágenes (n=13), se observó una mejor correlación entre el % de miocardio no viable y la DMVI al considerar un umbral de captación de 40%, con coeficientes "r" de 0.87 (0.54-0.97) para el DEF y de 0.93 (0.79-0.98) para el ABF, respectivamente. En los pacientes con lesiones residuales, infarto e isquemia por imágenes, ya sea perilesional o remota (n=10), los coeficientes fueron de 0.87 (0.54-0.97) para el DEF y 0.86 (0.51-0.97) para el ABF al considerar un umbral de 40%, y de 0.88 (0.75-0.94) y 0.72 (0.18-0.93) para ambos índices al considerar un umbral de 50% ($p<0.0001$ en las dos correlaciones, para ambos umbrales).

el análisis multivariado, encontraron que el miocardio hibernado fué un factor independiente de DMVI postinfarto. (12) Además, detectaron una mejoría en la disincronía a los 6 meses postrevascularización, en relación directa con el miocardio hibernado. Ya en pacientes con disfunción sistólica severa sintomática de etiología coronaria y complejo QRS ancho en el ECG, la mayor cuantía de miocardio hibernado se asocia con una respuesta favorable a la TRC. (10)

Durante la ruptura de placa, más aún en la oclusión trombótica en curso (infarto hiperagudo), el intervencionismo logra reestablecer el flujo coronario en el vaso culpable a expensas de un grado variable de disfunción microvascular. La gravedad de esta *lesión post-reperusión* depende fundamentalmente del

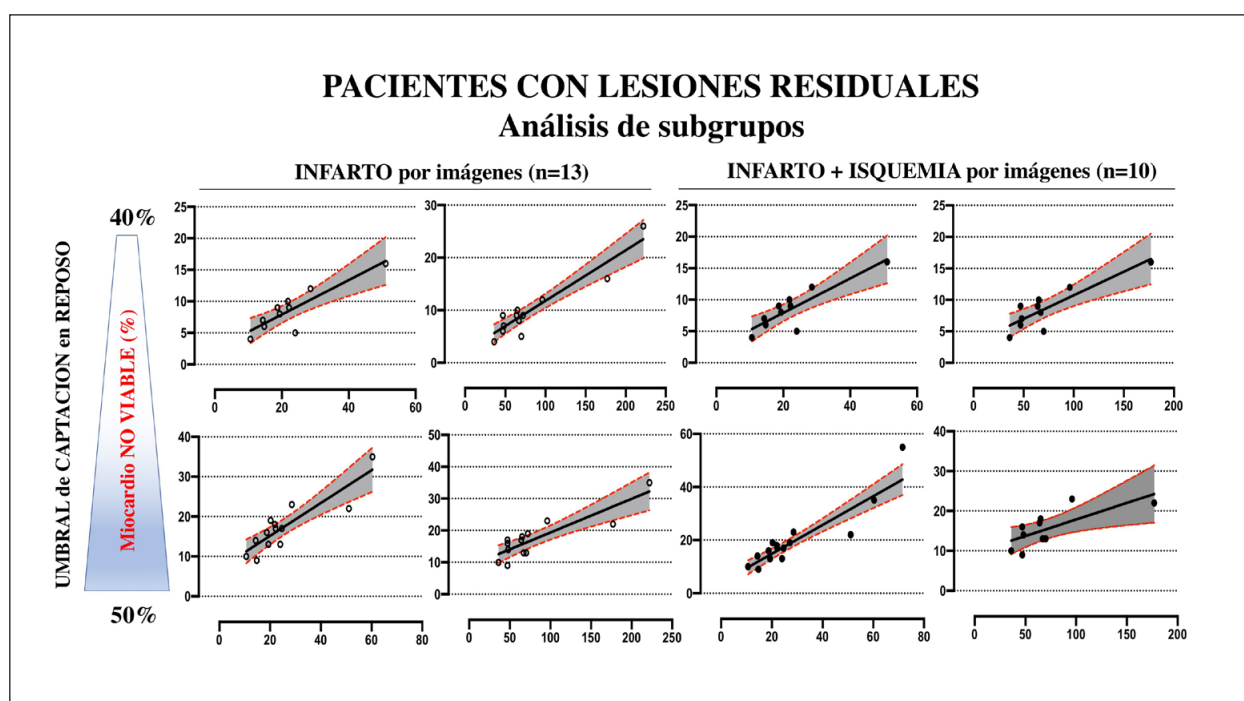


Figura 2. Correlación entre el AF y el miocardio no viable en distintos umbrales de captación. Análisis de subgrupos en pacientes con lesiones residuales

Gráficos de correlación y regresión lineal simple entre los índices del AF en reposo con la cuantía del miocardio no viable, considerando umbrales de captación basal de 40% (paneles superiores) y 50% (paneles inferiores) en sujetos con lesiones residuales asociadas a isquemia y/o cicatriz de infarto por imágenes. En cada gráfico, el trazado lleno en negro representa la línea que estima mejor el comportamiento de los datos, y los trazados punteados en rojo superior e inferior indican el margen de error (95%) de las medidas (sombreado en gris).

DISCUSIÓN

Encontramos una muy buena correlación entre la cuantía de miocardio hibernado y la DMVI asociada a la estenosis coronaria residual, aún en ausencia de disfunción sistólica y QRS prolongado. Los resultados que arroja el análisis de subgrupos confirman una correlación aún más potente entre DMVI e hibernación asociada al tejido cicatrizal. Estos hallazgos coinciden con la escasa información experimental disponible. Zhang y col. evaluaron la DMVI mediante AF por gated-SPECT y la cuantía del miocardio hibernado mediante la misma técnica y 18F-FDG PET, en una serie de 91 pacientes que habían sufrido infarto. Tras

tiempo transcurrido tras la trombosis coronaria. (13) Además, tras restaurar efectivamente el flujo coronario mediante implante de stent suele persistir cierta carga de ateroma y un estado protrombótico. (14) Las muy escasas experiencias que describen la mecánica ventricular en pacientes con afectación multivaso sometidos a revascularización, (15) en los que el reestablecimiento del flujo es heterogéneo en distintas áreas de miocardio, sugieren que podría existir una relación directa entre la presencia de la enfermedad coronaria residual y el miocardio hibernado, que confirmamos con nuestros hallazgos. Es en este sentido que nuestra experiencia muestra mayor originalidad; hasta donde sabemos, las alteraciones de la mecánica contráctil asociadas a la estenosis residual postintervencionismo

no han sido evaluada más allá del período inmediato postinfarto (atontamiento postisquémico).

Demostramos que, aún en ausencia de disincronía eléctrica, la cuantía del miocardio no viable se correlaciona muy bien con el grado de DMVI, aunque esta correlación varía en función de la presencia concomitante de tejido cicatrizal e isquémico y el umbral de captación celular utilizado para cuantificar el miocardio viable.

La directa relación entre la presencia y magnitud del tejido cicatrizal y la DMVI coinciden con los descritos por estudios observacionales que aplicaron diferentes técnicas de imagen para evaluar la dinámica contráctil intraventricular. En ellos se demuestra que la presencia de una o más cicatrices de infarto transmural puede limitar la respuesta clínico-funcional (16) y la remodelación tras la TRC, (17) aplicando Doppler tisular y gated-SPECT, respectivamente. Los resultados obtenidos mediante RMN cardíaca también señalan que la combinación de DMVI y ciertas medidas de miocardio viable podrían ayudar a predecir la respuesta clínico-funcional a la TRC (18,19). Sin embargo, estos hallazgos, obtenidos con diferentes técnicas de imagen, se refieren a sujetos con indicación de TRC, por lo que difícilmente sean comparables con los resultados obtenidos en nuestra población. (6)

La reversión de algunos defectos de perfusión tras la TRC sugiere que la isquemia extensa juega un papel preponderante en la DMVI. (20,7) Esta *disincronía asociada a la isquemia* sería un estado potencialmente reversible que, a su vez, podría contribuir al deterioro progresivo del propio miocardio isquémico, con mayor riesgo de infarto y disfunción sistólica.

El *umbral de captación* basal óptimo para definir la viabilidad miocárdica en la gated-SPECT es motivo de controversia, lo cual representa una debilidad metodológica para el análisis de metadatos. (21) Los estudios de la década del 90 demostraron que la presencia de defectos de perfusión reversibles post-estrés y un umbral de captación basal de al menos 50% permitían predecir la capacidad de recuperación sistólica tras la revascularización en los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica. (20) Desde entonces, este umbral de captación ha sido el criterio adoptado por casi todos las investigaciones de viabilidad miocárdica que aplican SPECT. En el metanálisis de Allman y col., que incluyó 3088 pacientes con FEVI disminuida, la mortalidad anual fue casi 80% más baja con la revascularización que con la terapia médica cuando existía tejido viable en la gated-SPECT, PET o ecocardiografía. (22) Sin embargo, hubo diferencias sustanciales en la metodología, la adquisición y los criterios para definir la significancia clínica de la viabilidad en cada técnica de imagen. Debido a esto, los autores sugieren interpretar los resultados como “presencia/ausencia” de miocardio viable según las definiciones de cada estudio, y que el potencial valor pronóstico de la extensión del miocardio viable o la isquemia inducida no puede ser examinado con la información disponible. El meta-análisis de Bax y col., que comparó los resultados del SPECT mediante ²⁰¹Tl y ^{99m}Tc con otras modalidades no invasivas, también

consideró un umbral de captación de 50-60% como criterio de viabilidad. (23)

El gran ensayo Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) investigó si la terapia combinada cirugía de bypass coronario + terapia médica antiisquémica era superior a la terapia médica aislada en individuos con disfunción sistólica de causa isquémica. (24,25) Inicialmente, el diseño exigía una prueba de viabilidad preoperatoria mediante SPECT en todos los pacientes, con un umbral de viabilidad definido como una captación basal de al menos 50%. Los autores concluyen que la presencia de miocardio viable no tiene un impacto significativo sobre la mortalidad tras la revascularización, y señalan que se requieren estudios prospectivos para definir el valor clínico-terapéutico de la evaluación del miocardio viable.

Al disminuir el umbral de captación en 10% (aumentando la proporción de miocardio no viable) se observó una correlación más potente y menor margen de error entre la cuantía de miocardio hibernado y los índices de disincronía, principalmente cuando existe estenosis coronaria residual (figura 2). La mejor correlación que encontramos entre miocardio viable y DMVI asociada a un umbral de viabilidad de al menos 40% sugiere que este punto de corte se comporta mejor que el estándar de 50%. Esto podría deberse a la inclusión de más miocardio viable a forma de defectos de perfusión no intramurales (infartos subendocárdicos), que podrían contribuir a la disincronía sin generar disfunción contráctil regional detectable por imágenes, pero sí evidentes en el AF. En realidad, los diferentes umbrales de captación basal en la gated-SPECT deberían ser agregados a los índices de DMVI y contrastados con la tasa de eventos cardíacos mayores. En otras palabras, se requiere un diseño longitudinal para evaluar la hipótesis de que más miocardio hibernado se asocia con mayor DMVI y peor pronóstico.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, que son inherentes al diseño retrospectivo y el tamaño muestral reducido de un ensayo piloto. Además, desconocemos el intervalo desde el intervencionismo sobre lesiones “culpables” hasta la gated-SPECT y las estrategias antiisquémicas recibidas (fármacos, rehabilitación), lo que puede alterar la cuantía del miocardio *hibernado*. (26,27) Por otro lado, las regiones no infartadas disfuncionantes representan áreas de miocardio aturdido, hibernado y/o remodelado. Para diferenciar estrictamente dichas variantes debería haberse medido la motilidad y engrosamiento parietal basal y post-estrés. Finalmente, la resolución espacial y los conteos regionales subóptimos son limitantes técnicas conocidas de la gated-SPECT, en particular en pacientes con ventrículos dilatados de paredes finas, sobreestimando el miocardio cicatrizal.

Aunque preliminares, los hallazgos obtenidos podrían tener implicancias clínicas importantes. En primer lugar, una dinámica contráctil que varía sustancialmente en función del miocardio hibernado representa un fundamento fisiopatológico adicional para instaurar terapias más precoces y agresivas durante los eventos coronarios agudos, intentando limitar la masa

de infarto, reducir la isquemia y reclutar miocardio viable. Una intervención percutánea primaria sobre las lesiones no culpables y un inicio más precoz de la terapia antiisquémica, por ejemplo, podrían ser estrategias a considerar. En segundo lugar, las medidas de DMVI obtenidas por diferentes técnicas podrían ser nuevos marcadores pronósticos no invasivos tras un evento coronario agudo. Finalmente, nuestros hallazgos sugieren que el umbral óptimo de captación utilizado para cuantificar el miocardio viable mediante gated-SPECT debería ser reconsiderado.

CONCLUSIONES

En la enfermedad coronaria residual postintervencionismo existe una estrecha correlación entre la cuantía del miocardio hibernado y los índices de disincronía obtenidos por AF. La mejor correlación se observa al utilizar un umbral de captación miocárdica basal de 40%, especialmente cuando existe tejido cicatrizal asociado al miocardio hibernado. Una evaluación individualizada y multimodal de la DMVI asociada al miocardio viable podría ahondar el conocimiento sobre la dinámica contráctil asociada a diferentes estados metabólicos miocárdicos y, quizás, aportar a la difícil toma de decisiones clínicas en la coronariopatía crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torrent-Guas F. Structure and function of the heart. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:91-102.
2. Helm P, Beg MF, Miller MI, et al. Measuring and mapping cardiac fiber and laminar architecture using diffusion tensor MR imaging. *Ann NY Acad Sci* 2005;1047:296-307.
3. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H610-20.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al; MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
5. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
6. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105-112.
7. Brandão SCS, Nishioka SAD, Giorgi MCP, et al. Cardiac resynchronization therapy evaluated by myocardial scintigraphy with 99mTc-MIBI: changes in left ventricular uptake, dyssynchrony and function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:986-996.
8. Trimble M, Borges-Neto S, Honeycutt E, et al. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2008;15:663-670.
9. Al Jaroudi W, Chen J, Jaber WA, et al. Non-echocardiographic imaging in evaluation for cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:334-343.
10. Ypenburg C, Schalij M, Bleeker G, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006;47:1565-1570.
11. Chen J, Garcia EV, Folks RD, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005;12:687-695.
12. Zhang F, Yang W, Wang Y, et al. Is there an association between hibernating myocardium and left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with myocardial infarction? *Hell J Nucl Med* 2018;21:28-34.
13. Binder A, Ali A, Chawla R, et al. Myocardial protection from ischemia-reperfusion injury post coronary revascularization. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1045-1057.
14. Alfonso F, García P, Pimentel G, et al.; Intravascular ultrasound study. Predictors and implications of residual plaque burden after coronary stenting: an intravascular ultrasound study. *Am Heart J* 2003;145:254-261.
15. Maruskova M, Gregor P, Bartunek J, et al. Myocardial viability and cardiac dyssynchrony as strong predictors of perioperative mortality in high-risk patients with ischemic cardiomyopathy having coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:62-68.
16. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-976.
17. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2003;45:164-168.
18. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:561-568.
19. Leyva F, Foley PWX, Stegemann B, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009;95:1619-1625.
20. Bax JJ, van der Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart* 2004; 90(Suppl. V):V26-V33.
21. Tajoury TH, Chareonthaitawee P. Myocardial viability imaging and revascularization in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:55-63.
22. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.

23. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:141-186.
24. Velázquez EJ, Lee K, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
25. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-1625.
26. Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S, et al. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1018-1026.
27. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al.; PARR-2 Investigators. F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.

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:

Ferrando-Castagnetto F.

Hibernación y disincronía ventricular postintervencionismo

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 65–72

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.org01

REVISIÓN

APLICACIONES DEL RECUBRIMIENTO CONJUNTIVAL MEDIANTE COLGAJO DE GUNDERSEN. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

APPLICATIONS OF THE CONJUNCTIVAL COVERING USING A GUNDERSEN FLAP. ABOUT 2 CASES

Ricardo A. Díaz-Céspedes¹; Álvaro Olate-Pérez²; Anca Oprisan³; Ana Hervas-Ontiveros^{1,4}; Jorge Raga Cervera¹; Leticia Ortega-Evangelio⁵; David Salom Alonso¹

¹ Servicio de Oftalmología. Hospital de Manises. Valencia. España

² Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Barcelona. España

³ Servicio de Radiología. Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. Valencia. España

⁴ Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. Valencia. España

⁵ Servicio de Oftalmología. FISABIO-Oftalmología Médica. FOM. Valencia. España

Palabras clave:

Cirugía conjuntival;
Colgajo de
Gundersen;
Perforación corneal;
Absceso corneal.

Keywords:

Conjunctival
surgery;
Gundersen flap;
Corneal perforation;
Corneal abscess.

Resumen

La técnica del colgajo conjuntival fue descrita por *Gundersen* en 1958 y posteriormente modificada por *Paton*. Sus indicaciones incluyen adelgazamiento o perforación corneal y queratopatías infecciosas, tratándose de un procedimiento potencialmente reversible. El acceso a tejidos como córneas donantes o membranas amnióticas han relegado la técnica a casos con escaso potencial visual y previos a la evisceración.

Se presentan dos casos, el primero con historia de dos queratoplastias penetrantes por queratitis herpética recidivante, con perforación central del botón corneal. El segundo caso trata de un absceso corneal por *Pseudomona Aeruginosa* con mala respuesta a tratamiento antibiótico. En ambos casos se realizó recubrimiento conjuntival total tipo *Gundersen*, con disección exhaustiva de Tenon subyacente a la conjuntiva del colgajo, con buena evolución postquirúrgica.

Abstract

The conjunctival flap technique was described by *Gundersen* in 1958 and later modified by *Paton*. Its indications include thinning or corneal perforation and infectious keratopathies. It is a potentially reversible procedure. Access to tissues such as donor corneas or amniotic membranes have relegated the technique to cases with poor visual potential and prior to evisceration.

We present two cases, the first with a history of two penetrating keratoplasties due to recurrent herpetic keratitis, with central perforation of the corneal button. The second case deals with a corneal abscess by *Pseudomona Aeruginosa* with poor response to antibiotic treatment. In both cases, Gundersen-type total conjunctival lining was performed, with extensive dissection of Tenon underlying the conjunctival flap, with good postoperative evolution.

INTRODUCCIÓN

El recubrimiento conjuntival ha sido utilizado durante décadas para el tratamiento de las afecciones corneales. Esta técnica fue descrita inicialmente por *Gundersen* en 1958, y posteriormente modificada por *Paton*. (1,2)

Actualmente, la utilización de los injertos de membrana amniótica, y el auge de los trasplantes de células limáticas, se han convertido en las primeras líneas de tratamiento, cuando se intenta restaurar

la superficie ocular. Sin embargo, el colgajo de *Gundersen* ha demostrado generar una superficie estable y disminuir la inflamación en córneas dañadas, provocando el alivio sintomático en pacientes con bajo potencial visual, siendo una alternativa razonable a la evisceración en casos seleccionados. (2,3,4,5)

Entre sus indicaciones se incluyen dos grandes grupos: no infecciosas (queratopatía bullosa, neurotrófica, *melting* corneal, quemaduras químicas y térmicas, necrosis esclerales, y perforación corneal) e infecciosas (queratitis herpética, bacteriana y fúngica). (2,6)

Autor para la correspondencia

Ricardo A. Díaz-Céspedes
Servicio de Oftalmología. Hospital de Manises. Valencia
Avd.a de la Generalitat Valenciana, 50
46940 Manises, Valencia
Tlf.: +34 650 636 447 | E-Mail: riediaz@gmail.com

TÉCNICA QUIRÚRGICA

1. Anestesia general (aunque se ha descrito su realización con anestesia peri o retrobulbar (4,5,9), en el primer caso por la posibilidad de extrusión del contenido intraocular secundario a la perforación corneal y, en el segundo caso, por solicitud explícita del paciente por un trastorno de ansiedad.
2. Blefarostato rígido, desbridamiento de tejido necrótico, y desepitelización del epitelio corneal residual, para facilitar la adherencia del colgajo.
3. Sutura de tracción con seda 5/0, en córnea clara superior para hacer un desplazamiento inferior del globo ocular.
4. Separación meticulosa de la conjuntiva de la ténon subyacente. Se facilitó su disección mediante previa inyección subconjuntival de una solución de lidocaína con epinefrina. Esta técnica evita la aparición de ojales en el colgajo, y reduce el sangrado intraoperatorio.
5. Posicionamiento del colgajo a nivel corneal, liberando cualquier zona de tracción.
6. Se completó peritomía 360 grados, con avance de colgajo conjuntival bulbar inferior y residual superior, para recubrimiento total conjuntival (Fig 1a).
7. Sutura de los colgajos a nivel limbar y escleral con vicryl® 7/0. En ocasiones se puede suturar el colgajo conjuntival a la córnea con Nylon 10/0, para disminuir el riesgo de retracción conjuntival.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 85 años con antecedente de dos queratoplastias penetrantes en ojo izquierdo (última queratoplastia penetrante hacía 14 meses) debido a queratitis herpética de repetición. El paciente refería múltiples recidivas herpéticas sintomáticas en botón corneal. Acudió al servicio de Urgencias por sensación de lagrimeo persistente, no referido previamente y dolor ocular.

En la exploración, agudeza visual mejor corregida de percepción de luz. En la valoración con lámpara de hendidura, presentaba hiperemia leve de predominio ciliar y perforación central puntiforme en botón corneal con incarceration iridiana a dicho nivel. No presentaba Seidel pero sí una atalamia grado 2 en la clasificación de Spaeth y melting del botón corneal.

Debido al mal pronóstico visual previo y al melting corneal, se decide realizar de urgencia recubrimiento conjuntival de la zona corneal central, con colgajo tipo Gundersen. Esto con el fin, de dar mayor soporte

estructural, y un aporte vascular y de células inmunitarias a nivel corneal.

Tras 1 mes de la intervención, el paciente presentaba un tono ocular adecuado, con buena adherencia del colgajo central a nivel de la perforación corneal, a pesar de una retracción progresiva a partir de la segunda semana tras la cirugía del colgajo conjuntival superior e inferior. No presentó reactivación herpética tras un año de seguimiento (Fig. 1 d).

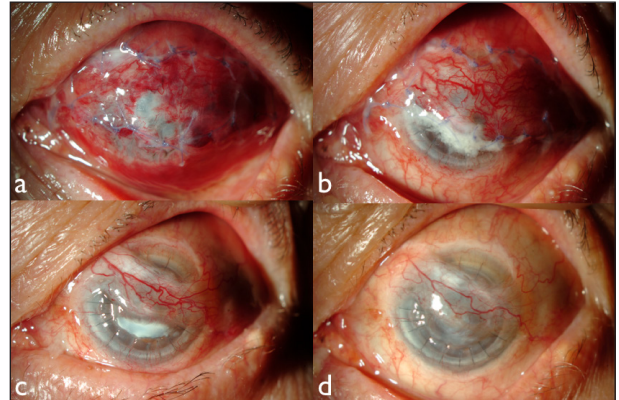


Figura 1. Aspecto postoperatorio a las 48 horas (a), 2 semanas (b) 4 semanas (c) y 12 meses, en el que se observa adecuada adherencia del colgajo conjuntival (d)

Caso 2

Varón de 53 años que acudió al servicio de urgencias por enrojecimiento, dolor y secreción purulenta en ojo derecho de 48 horas de evolución. No refirió antecedentes traumáticos.

En la exploración, agudeza visual mejor corregida de movimiento de manos. En lámpara de hendidura, presentaba hiperemia conjuntival intensa de predominio ciliar y abundante secreción purulenta en fondos de saco. Se evidenció absceso corneal central de 7,1 mm de alto por 6,8 mm de ancho con tinción con fluoresceína positiva, melting e hipopion de 0,2 mm de altura y Tyndall 4+ (Fig. 2 a y b).

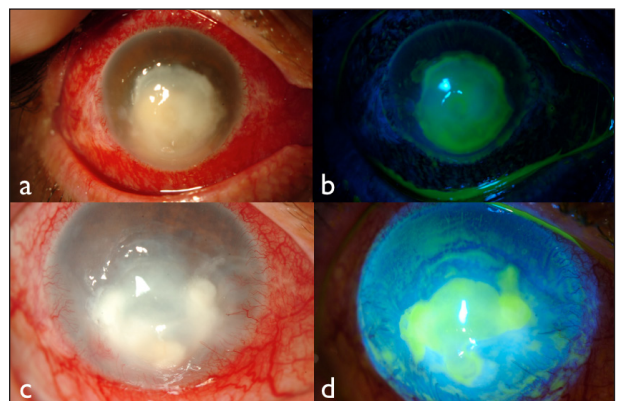


Figura 2. Absceso corneal con tinción fluo positiva (a y b). Aspecto al segundo mes tras tratamiento antibiótico frente a Pseudomona Aeruginosa (c y d).

Se tomaron muestras para Gram y cultivo bacteriológico y micológico. Se inició antibioticoterapia empírica mediante colirios reforzados de ceftazidima y vancomicina horarios, asociados a ciprofloxacino vía oral. A las 48 horas se apreció un empeoramiento del absceso corneal pese al tratamiento. El cultivo bacteriológico resultó positivo para *Pseudomona Aeruginosa* (sensible a fluoroquinolonas) por lo que se decidió cambiar el tratamiento a ciprofloxacino tópico observándose una lenta mejoría progresiva.

Al segundo mes de tratamiento antibiótico, se logró resolver parcialmente el proceso infeccioso, pero con persistencia de la sintomatología inflamatoria, observándose un adelgazamiento corneal central progresivo. (Fig 2 c y d) Se propone entonces un recubrimiento conjuntival tipo *Gundersen*. (Fig. 3 a)

Tras 1 semana de la intervención, se confirmó una evolución favorable, con disminución progresiva del dolor y resolución del absceso corneal, con retracción del colgajo conjuntival inferior y posicionamiento adecuado del colgajo central. (Fig. 3 b) Tras 2 meses se retiró el tratamiento antibiótico, y al cuarto mes se observó un recubrimiento conjuntival parcial, con buena estabilidad, vascularización y sin signos de infección subyacente. (Fig. 3 c y d)

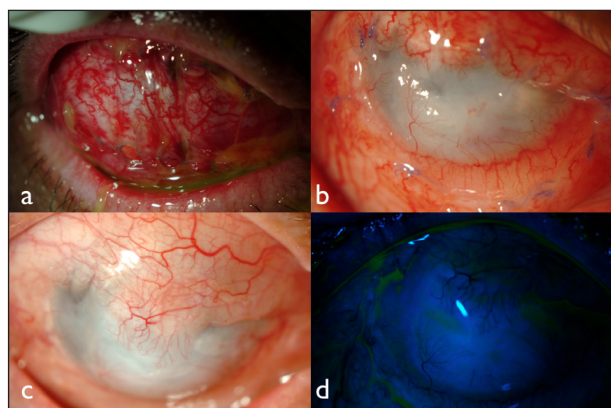


Figura 3. Aspecto postoperatorio a las 24 horas (a), 7 días, con marcada retracción conjuntival inferior (b) y 4 meses, en el que se observa buena estabilidad y vascularización del colgajo conjuntival, sin signos de infección (c y d).

DISCUSIÓN

El colgajo de *Gundersen*, consiste en la transposición de una fina capa conjuntival hacia el área corneal, con el objetivo de lograr un vendaje natural, que facilite su correcta cicatrización. El acceso a otros tejidos como córneas donantes o membranas amnióticas, han relegado el recubrimiento conjuntival a aquellos casos con escaso potencial visual. Esto se da, porque los primeros aportan además de un recubrimiento de los defectos, una recuperación adecuada de la anatomía original corneal; mientras que el último conlleva un empeoramiento de la visión y una vascularización no siempre deseada.(3) Los casos descritos y su buena evolución, evidencian que la técnica aún continúa

vigente, como parte del arsenal terapéutico, dada la relativa sencillez del procedimiento.(2,6)

Entre sus indicaciones se incluyen la perforación corneal con amenaza de pérdida de globo ocular, donde sirve para sellar heridas penetrantes, siempre en defectos no mayores de 3 mm, ya que no ofrece un soporte tectónico por sí solo. Otra indicación, es el adelgazamiento corneal progresivo, en donde se utiliza para dar refuerzo estructural en este tipo de corneas patológicas. Por último, es de gran utilidad en las queratopatías infecciosas no controladas con tratamiento médico, donde aporta un importante sustrato vascular que facilita su curación. Otra indicación no menos importante, es en las queratopatías crónicas, en donde reduce el dolor y la fotofobia, aporta nutrientes celulares y disminuye la inflamación.(2,3,4) En los casos clínicos descritos, los pacientes refirieron mejoría sintomática, con estabilización estructural y funcional de sus patologías corneales.

Las complicaciones de esta técnica incluyen las hemorragias conjuntivales, quistes epiteliales, erosiones y retracción conjuntival.(1,2,4) Esta última complicación puede ocurrir, cuando a pesar de realizar una adecuada disección por planos, hay una persistencia parcial de la capsula de Tenon a nivel del colgajo conjuntival, lo que conlleva a grados variables de retracción del mismo durante el postoperatorio. La conjuntiva suele ser más delgada y elástica en pacientes ancianos, por lo que esta técnica puede ofrecer más complicaciones en este grupo de edad.(7,8,9) En ambos casos se cumplió el objetivo de cicatrización corneal del recubrimiento, conservando un colgajo vascularizado, central y funcional.

Las desventajas de la técnica incluyen la imposibilidad de visualización tanto del segmento anterior como del segmento posterior del ojo, y de la medición de la presión intraocular.(4) Sin embargo, es un procedimiento potencialmente reversible mediante la resección del colgajo, que incluso permite la realización posterior de otros procedimientos como la queratoplastia. (2,4)

El recubrimiento conjuntival tipo *Gundersen* resulta, como en estos 2 casos, un sencillo pero efectivo procedimiento quirúrgico, en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento médico, así como en aquellos casos con pérdida de tejido corneal. (3,10) Se trata de una técnica quirúrgica sin implicación intraocular, la cual puede realizarse de urgencia y ser revertida en etapas posteriores, para realizar cirugías que restauren la visión y/o que tengan como objetivo la integridad del globo ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gundersen T, Pearlson HR. Conjunctival flaps for corneal disease: their usefulness and complications, Trans Am Ophthalmol Soc. 1969; 67: 78-95
2. Zoumalan C, Cockerham G, Foster CS. Conjunctival Flaps and Amniotic Membrane Transplantation. En Brightbill FS. Corneal Surgery Theory, Technique and Tissue. Cuarta edición en inglés. Estados Unidos. Mosby Elsevier. 2008;207-215.

3. Hernández Fernandez Y. Recubrimiento conjuntival en afecciones corneales. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018 Oct; 31(4):1561-3070
4. Izaguirre Roncal LB, Gonzalvo Ibáñez FJ, Pérez Olivan S, et al. Recubrimientos Conjuntivales en Perforaciones Corneales. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000; 75 (12): 825-829.
5. Chung HW, Mehta JS. Fibrin Glue for Gundersen Flap Surgery. *Clin Ophthalmol*. 2013;7 479-484.
6. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Treatment of Symptomatic Bullous Keratopathy With Poor Visual Prognosis Using a Modified Gundersen Conjunctival Flap and Amniotic Membrane. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(6):508-512.
7. Geria RC, Brunzini RD, Wainsztein M. Infectious Keratitis in the corneal graft: treatment with partial conjunctival grafts. *Ophth Surg Las Imag*. 2012;36(4):298-302.
8. Chiaradía P. Recubrimiento conjuntival. En: Escandar RD, Arce A, Fernández D, Epelbaum S. *La córnea en apuros*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Científicas Argentinas; 2006:189-193.
9. Chiaradía P. Recubrimiento conjuntival. En: Chiaradía P. *Cirugía de la córnea, principios generales y técnicas*. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana; 2012:46-53.
10. Pardo López D, Hurtado Sarrió M, Gallego Pinazo R. Recubrimiento conjuntival asociado a cianocrilato en perforación corneal secundaria a úlcera de hipopion. *Ann Oftalmol*. 2009;17(3):170-172

FINANCIACIÓN

Los autores/as de este artículo declaran que no se ha recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Los autores/as certifican que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Asimismo transfieren los derechos de propiedad (copyright) del presente trabajo a la revista *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España*.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Céspedes R.A.

Aplicaciones del recubrimiento conjuntival mediante colgajo de Gundersen.

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 73–76

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev08

DOCENCIA

ACTUALIZACIÓN EN VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT: AN UPDATE

Elisabet Sánchez García¹; Beatriz Montero Errasquin¹; Alfonso Cruz-Jentoft²

¹Servicio de Geriatria. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid

²Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Valoración Geriátrica;
Geriatria;
Escala;
Fragilidad.

Keywords:

Comprehensive
Geriatrics assessment;
Geriatrics;
Scales;
Frailty.

Resumen

La Valoración Geriátrica integral (VGI) es un proceso diagnóstico multidimensional, generalmente interdisciplinario, dirigido a cuantificar los problemas y las capacidades médicas, funcionales, psíquicas y sociales de una persona mayor para trazar un plan de tratamiento y seguimiento. Su realización requiere tiempo y entrenamiento especializado.

Se ha demostrado que la VGI realizada por un equipo multidisciplinario experto en Geriatria mejora los resultados de salud, en comparación con el abordaje médico tradicional en distintos niveles asistenciales.

Para realizar una VGI se utilizan herramientas objetivas y específicas como las escalas de valoración o los cuestionarios. Existen un gran número de escalas para cada dominio de la VGI. Resulta imprescindible saber interpretar el resultado de las escalas para integrar esta información en el proceso de diagnóstico clínico y en el diseño de las intervenciones que forman parte del plan de tratamiento.

Su amplia disponibilidad y aparente sencillez hace que el uso de estas escalas se esté extendiendo entre distintas especialidades médicas y quirúrgicas. Sin embargo, resulta importante advertir sobre el uso negativo que puede surgir del uso de escalas de valoración fuera de un entorno integral que ayude a interpretarlas y ponerlas en contexto, con el paciente en el centro. En este artículo se revisan los riesgos y beneficios del uso de estas escalas y se reflexiona sobre la integración de la VGI en la asistencia de los mayores, destacando la relevancia de que la enseñanza de pregrado de Medicina y Enfermería incluya un aprendizaje específico y cuidadoso de cómo realizar una VGI.

Abstract

Comprehensive geriatric assessment (CGA) is a multidimensional, interdisciplinary, diagnostic process that intends to measure medical, mental and functional abilities of an older person in order to develop a coordinated and integrated care management and long term follow up plan. CGA requires time and specialized training. When implemented by a multidisciplinary team, it has proved to improve health outcomes, compared to traditional medical care, across different care settings.

Objective tools, scales and questionnaires are used to perform a CGA. A large number of them are available for each CGA domain. It is essential to know how to interpret the results of each instrument in order to integrate this information in the clinical diagnostic process and in the design of interventions that are part of a comprehensive treatment plan.

The wide availability and apparent simplicity of geriatric assessment instruments explains that the use of these scales is spreading among different medical and surgical specialties. However, it is important to warn about the negative consequences that may result from the inappropriate use of such tools, that have to be used in an appropriate context to provide patient centered care. This article explains the risks and benefits of the use of geriatric assessment tools and suggests how to implement CGA in older patients care. It also highlights the importance of including specific and careful teaching of how to perform a CGA in the undergraduate curricula of Medical and Nursing schools.

Autor para la correspondencia

Elisabet Sánchez García

Servicio de Geriatria. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS)

Calle Aunciación, 6 - 6C - 28009 Madrid

Tlf.: +34 91 336 81 72 | E-Mail: Elisabet_sanchez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los mayores son un grupo de la población heterogéneo y complejo que, cuando precisa asistencia sanitaria, requiere un manejo especializado que tenga en cuenta todas las características individuales de la persona atendida. Los pacientes mayores tienen a menudo múltiples problemas de salud complejos y relacionados entre sí, presentando a su vez particularidades que es imprescindible conocer, como la presentación atípica de enfermedades, un mayor riesgo de sufrir efectos adversos de las intervenciones terapéuticas o una mayor propensión a desarrollar deterioro funcional y cognitivo como consecuencia de cualquier enfermedad aguda o de los tratamientos pautados. Este deterioro se puede evitar o revertir en parte si se identifican las necesidades de cuidado de forma apropiada y se establece un plan de tratamiento adecuado. La evaluación médica tradicional permite detectar algunos de ellos, pero es frecuente que se omitan otros, dificultando el tratamiento y limitando el éxito de las acciones terapéuticas iniciadas. Como respuesta a las necesidades específicas de esta población surge la valoración geriátrica integral (VGI) que se considera la piedra angular de la Geriátrica.

DEFINICIÓN DE VGI

La VGI, pese a llevar ese nombre, es en realidad un proceso que combina una valoración diagnóstica multidimensional, una intervención sobre todos los problemas detectados susceptibles, un plan de seguimiento y un control periódico de los resultados. (1). La creación de este modelo y el reconocimiento de la necesidad de aplicar de un sistema especial de valoración del paciente mayor se atribuye a la doctora Marjory Warren, en 1935, desarrollándose posteriormente distintas definiciones, entre las que destaca la publicada por Rubenstein en 1987, que definió la valoración geriátrica integral como “un proceso diagnóstico multidimensional, generalmente interdisciplinario, dirigido a cuantificar los problemas y las capacidades médicas, funcionales, psíquicas y sociales de una persona mayor con el objetivo de trazar un plan de tratamiento y seguimiento a largo plazo (1).

La VGI además ha demostrado mejorar la detección y el diagnóstico de problemas del paciente anciano que no han sido previamente identificados, detectando, según algunas series, enfermedades no sospechadas en más del 50% de los pacientes mayores de 65 años. Realizar una VGI correctamente requiere tiempo y entrenamiento especializado. En general, su objetivo último es conseguir que el paciente alcance el máximo grado de funcionalidad física y mental, prevenir problemas y anticiparse a las necesidades para planificar los cuidados. En general una VGI bien hecha requiere un equipo interdisciplinario. Los principales objetivos de la VGI se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1.- Objetivos de la valoración geriátrica integral

- Conocer la situación basal paciente en todas sus dimensiones
- Mejorar la precisión diagnóstica
- Valorar la repercusión funcional, mental y social de la enfermedad y de los tratamientos
- Establecer planes de cuidados y de tratamiento integral, incluyendo todas las medidas no farmacológicas y hábitos de vida
- Monitorizar los cambios conseguidos con el plan de tratamiento instaurado, tanto deseados como indeseados.
- Identificar problemas no conocidos, especialmente los que sean potencialmente tratables
- Estimar la esperanza de vida del paciente
- Predecir tolerancia y beneficio de tratamientos complejos e influir en su elección
- Planificar la organización del seguimiento y de los cuidados a corto, medio y largo plazo
- Integrar las preferencias y valores del paciente en la planificación y toma de decisiones

LA VGI MEJORA LOS RESULTADOS EN PERSONAS MAYORES

A lo largo de los años, se ha ido acumulando una evidencia sólida que demuestra que la VGI, mediante la aplicación de intervenciones específicas, mejora los resultados de salud en comparación con el abordaje médico tradicional en pacientes mayores con problemas múltiples médicos y sociales en distintos niveles asistenciales (2). La evidencia publicada depende de los modelos de VGI usados, de las intervenciones multicomponente diseñadas y de los lugares donde se ha evaluado.

Se ha demostrado en numerosos estudios aleatorizados y controlados un beneficio consistente de las unidades de agudos de Geriátrica frente a las unidades tradicionales de Medicina Interna (3). La evidencia demuestra que la VGI es eficaz reduciendo la mortalidad, mejorando la independencia y aumentando las posibilidades de permanecer viviendo en su domicilio en pacientes mayores hospitalizados de forma urgente, al compararlos con la atención médica habitual. La revisión Cochrane más reciente sobre el tema, publicada en 2017, incluye 29 ensayos clínicos y 13.766 pacientes y demuestra que los pacientes que recibieron atención especializada tenían una mayor probabilidad de seguir viviendo en su domicilio al año del alta (riesgo relativo [RR] 1.06, 95% CI 1.01-1.10) y un menor probabilidad de vivir en una residencia. Metaanálisis previos demostraban que este modelo de atención se asociaba con un menor riesgo de sufrir deterioro funcional o morir (OR 0.76, 95% CI 0.64 to 0.90, $P = 0.001$) y menor riesgo de deterioro cognitivo (OR 1.11, 95% CI 0.20 to 2.01, $P = 0.02$). Estos beneficios, se han reproducido en múltiples estudios en

los últimos años. (4). Lo mismo sucede en el ámbito del paciente hospitalizado por fractura de cadera en el que distintos modelos atención basada en la VGI han demostrado de forma consistente lograr reducir la mortalidad, las complicaciones y mejorar los resultados funcionales del mayor .

La VGI también ha demostrado ser eficaz en las unidades de atención domiciliaria. Se han publicado varios metaanálisis que muestran que la atención domiciliaria multidimensional con visitas programadas es eficaz en reducir la discapacidad y el deterioro funcional y en algunos casos la mortalidad por cualquier causa (5). Asimismo, reduce el riesgo de reingreso en pacientes frágiles con una hospitalización.

Modelos basados en los principios de la geriatría, están demostrando ser eficaces, en pacientes con una única enfermedad que predomina sobre las demás, como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva, aunque la evidencia aún es limitada (6) En pacientes con enfermedad oncológica, la VGI ha demostrado ser útil en distintas áreas, desde la mejora de la precisión de la estimación de la supervivencia a la predicción de la toxicidad por quimioterapia o el riesgo quirúrgico, demostrando capacidad de mejorar la toma de decisiones y condicionar la intensidad y el tratamiento indicado.

En general, los pacientes con alguna discapacidad, con comorbilidad moderada, o las pacientes frágiles han demostrado beneficiarse especialmente de intervenciones multidimensionales centradas en problemas específicos, un beneficio que parece menor en pacientes robustos.

Por otra parte, la VGI ha demostrado ser la herramienta más útil para determinar el estado de salud y estimar la supervivencia de los pacientes mayores independientemente de la enfermedad o suma de enfermedades que padezcan. Se han publicado herramientas basadas en la VGI, como , el índice MPI-Age (7), que han demostrado predecir la mortalidad en distintas situaciones clínicas y niveles asistenciales.

ÁREAS DE LA VGI Y USO DE ESCALAS OBJETIVAS

La VGI es una valoración multicomponente que típicamente debe incluir, además de una cuidadosa valoración clínica similar a la tradicional, otros dominios como la situación funcional, el estado mental y afectivo, la situación nutricional, la presencia de fragilidad, una cuidadosa historia farmacológica, un análisis de la situación socioeconómica así como el diagnóstico de los distintos síndromes geriátricos. Los principales componentes y dominios de la valoración geriátrica integral se resumen en la Figura 1. En ocasiones incorpora otros aspectos como la calidad de vida, los comportamientos o el riesgo quirúrgico. Se presta especial atención a los síndromes geriátricos (caídas, incontinencia...), que suelen pasarse por alto en la valoración clínica tradicional.

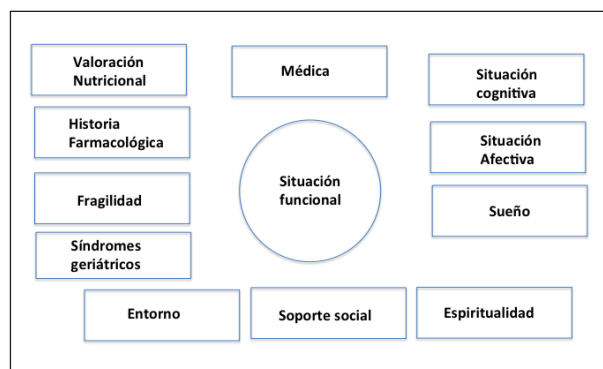


Figura 1. Evaluación multidimensional y áreas de valoración de la valoración geriátrica integral

Evaluación de la situación funcional: Por función se entiende la capacidad de ejecutar de manera autónoma (sin ayuda de otras personas) aquellas acciones que componen nuestro quehacer cotidiano a nivel individual y social. La evaluación de la capacidad funcional suele clasificarse en tres niveles: actividades básicas de la vida diaria (ABVDs), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVDs) y actividades avanzadas de la vida diaria (AAVDs). La situación funcional puede considerarse una medida del impacto global en la salud de las enfermedades y déficits de un paciente, en su entorno y en su contexto social. Hoy en día se añade generalmente una valoración específica de la marcha y el rendimiento físico (*physical performance*), un concepto aún en desarrollo.

La clave para evaluar la capacidad funcional de un individuo no es sólo conocer el grado de dependencia en un momento concreto, sino entender los mecanismos que han ocasionado esa dependencia, el tiempo de evolución de ésta y el grado de reversibilidad.

Valoración mental: La valoración de la función mental incluye una cuidadosa evaluación de la función cognitiva (que incluya una evaluación de la memoria y otras funciones superiores, para lo que se precisan test bien validados y un entrenamiento apropiado), un despistaje de problemas afectivos y la valoración de la presencia de trastornos del sueño

Valoración nutricional: La valoración nutricional debe basarse en criterios objetivos, generalmente siguiendo los criterios internacionales más recientes. (8) Es fundamental realizar una historia dietética, medir el peso (y calcular el índice de masa corporal) y un diagnóstico etiológico o de las situaciones de riesgo nutricional.

Valoración socioeconómica: En esta área se define con qué recursos de apoyo personales, económicos y sociales cuenta el paciente. La información recogida en esta valoración permite saber con quien cuenta el paciente para sus cuidados e iniciar la planificación de los recursos que puedan ser necesarios.

Valoración de los órganos de los sentidos: La pérdida de visión y audición es frecuente en personas mayores y suele pasarse por alto si no se evalúa de forma específica.

Valoración de los distintos síndromes geriátricos. En la VGI se realiza un despistaje y valoración específica de los síndromes geriátricos, que son problemas con alta prevalencia en la población mayor, multifactoriales que confieren una importante vulnerabilidad al paciente, con alto impacto en la calidad de vida. Entre otros, destacan la fragilidad, caídas, incontinencia, deterioro cognitivo, sarcopenia, delirium, mareo, síncope etc...

Valoración de la fragilidad: En una parte fundamental de la VGI. La fragilidad es un síndrome clínico caracterizado por una disminución de la reserva funcional y una mayor vulnerabilidad que aumenta el riesgo de padecer eventos adversos. Su diagnóstico puede hacerse de acuerdo a distintos criterios y

escalas destacando el fenotipo de Fried, el modelo de acumulo de déficits de Rockwood o el cuestionario FRAIL(9).

Para realizar una VGI se utilizan herramientas objetivas y específicas como las escalas de valoración o los cuestionarios, algo que llama la atención de inmediato al que se acerca por primera vez a esta técnica. En la Tabla 2 se presentan las escalas y herramientas más utilizadas en nuestro medio, aunque existen múltiples test que pueden usarse para evaluar cada área y no se ha definido un patrón oro. No hay consenso entre sociedades, sobre cuales de estas herramientas de cribado debe utilizarse o es más útil en cada situación clínica.

Tabla 2.- Test de cribado y herramientas más utilizadas en España para valorar cada área en la VGI. (10)

| Área de la VGI evaluada | Índices y escalas más utilizadas |
|--|--|
| SITUACION FUNCIONAL | |
| Actividades básicas de la vida diaria | Índice de Barthel Índice KATZ de Katz Cruz Roja Funcional (CRF) |
| Actividades instrumentales de la vida diaria | Índice de Lawton |
| Capacidad para la marcha | Functional Ambulation Classification de Holder (FAC) Test de Tinetti |
| SITUACION MENTAL | |
| Situación cognitiva | Mini-Mental State Exam (MMSE) Cuestionario de Pfeiffer (SPMQ) Test Reloj Global Deteriorating scale de Reisberg (GDS) |
| Situación afectiva | Escala de Yesavage |
| SITUACION SOCIAL | Escala OARS (Older Americans Resources and services) |
| SITUACION NUTRICIONAL | Mininutricional Assesment Short Form (MNA-SF) Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) |
| FRAGILIDAD Y RENDIMIENTO FISICO | Criterios de Fried Frailty Index de Rockwood Short Physical Performance Battery (SPPB) Velocidad de marcha Fuerza prensora |

Como la VGI usa escalas objetivas, se está extendiendo el uso de algunos elementos de la VGI a muchas especialidades médicas y quirúrgicas. Recientemente se están desarrollando con éxito herramientas de cribado a aplicar por un especialista de órgano o enfermedad, que permiten seleccionar los enfermos que se benefician de una valoración geriátrica completa. Por ejemplo, se han diseñado distintas herramientas basadas en la VGI para ser aplicadas de forma práctica en Oncología. Entre las más utilizadas se encuentran el G8 y el *Vulnerable Elders Survey* 13 (VES-13). Éstas han demostrado ser útiles para identificar los pacientes que requieren la derivación a un especialista en Geriátrica para realizar una VGI completa y para predecir resultados relevantes de salud (10). En esta área, tampoco hay consenso sobre cual utilizar ni sobre cual es más útil en pacientes mayores con distintos tipos de enfermedad oncológica.

Conceptualmente, la VGI es un proceso con distintos pasos: (1) cribado o selección de pacientes que se benefician (2) valoración integral y diseño del plan de tratamiento y (3) implementación de las recomendaciones y adherencia a las mismas. Cada uno de estos pasos es fundamental para que la VGI sea eficaz consiguiendo los objetivos funcionales y clínicos establecidos.

LA INTEGRACIÓN DE LA VGI EN LA ASISTENCIA DE LOS MAYORES

Se ha demostrado que la VGI realizada por un equipo multidisciplinar experto en Geriátrica mejora los resultados de salud. Sin embargo, existe un desequilibrio entre el número de personas mayores y el número de equipos capacitados para hacer una VGI. Por otro lado, ésta es una herramienta cara. Para mejorar su coste-efectividad se están usando distintas vías. En primer lugar, mediante el cribado para elegir a aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de ella. Las personas mayores globalmente sanas o con enfermedades no incapacitantes pueden obtener resultados similares con la asistencia sanitaria habitual o cuidados por un especialista. Aquellas que se acercan al final de la vida precisan de un enfoque paliativo que, aunque puede también beneficiarse de un enfoque geriátrico, obtienen unos beneficios diferentes. Las que más se benefician parecen ser aquellas que están en situación de prediscapacidad o discapacidad leve o moderada, con pluripatología o polifarmacia, en las que los problemas mentales o socioeconómicos tienen una influencia significativa en el curso de la enfermedad. Hoy día, con el desarrollo del concepto de fragilidad, se está desarrollando en todo el mundo el cribado en Atención Primaria de los enfermos mayores frágiles, que pueden ser remitidos a un Servicio de Geriátrica para ser sometidos a una VGI, este enfoque parece ser particularmente eficaz (11).

Un área en el que la VGI podría ser particularmente útil es la estimación del balance riesgo/beneficio de intervenciones terapéuticas caras o complejas (como la implantación de una válvula aórtica, el tratamiento con quimioterapia de un cáncer o el uso

de terapia renal sustitutiva) en personas mayores. En estos entornos la investigación busca desarrollar herramientas de cribado que pueda usar el especialista de órgano para clasificar a sus pacientes con una enfermedad diana en robustos (que recibirán el tratamiento completo como un adulto más joven), frágiles (que precisarán una VGI en cooperación con el geriatra) o dependientes (que suelen beneficiarse de adoptar un enfoque paliativo de dichas enfermedades graves). El trabajo conjunto entre especialistas de órgano y especialistas en Geriátrica es una oportunidad de mejora en la atención del paciente mayor que podría tener un impacto asistencial pronóstico y práctico muy significativo. Sin embargo, la realización de la VGI integral requiere tiempo y formación específica. No está establecido cual es el modelo de atención conjunta más eficiente y es necesario individualizar el modo de atención considerando la organización y los recursos de los que se disponga en cada entorno asistencial.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL USO DE ESCALAS

Para realizar la VGI se utilizan escalas que deben ser objetivas, válidas, reproducibles, útiles para identificar problemas y déficits de forma sistemática, comprensibles y eficientes. El uso de estas herramientas dota a los profesionales de un lenguaje común para tratar al paciente mayor (12). Existe un gran número de escalas para cada dominio de la VGI, unas de cribado y otras de evaluación más profunda (un ejemplo puede ser el MMSE para detectar problemas cognitivos, que se completa con una valoración neuropsicológica o escalas más complejas, como el ADAS-Cog usado en los ensayos clínicos). Estas escalas pueden ser autoadministradas por el paciente o heteroadministradas por un profesional entrenado, pueden describir la situación basal o la actual, pueden medir desempeño real o potencial y, en general, deben ser escogidas de forma cuidadosa en cada nivel asistencial.

Sin embargo, su amplia disponibilidad y aparente sencillez está acarreado en los últimos años algunos riesgos. Muchos profesionales no familiarizados con ellas las están incorporando en su práctica clínica o su investigación sin comprender sus características, ventajas y limitaciones, como si se tratara de pruebas biológicas objetivas. La selección de escalas no validadas en el entorno asistencial, su implementación no entrenada o el uso de sus resultados con un punto de corte arbitrario para tomar decisiones, sin una interpretación clínica apropiada, conlleva sin duda riesgos para los pacientes.

Es imprescindible saber interpretar el resultado de las escalas para integrar esta información en el proceso de diagnóstico clínico y en el diseño de las intervenciones que forman parte del plan de tratamiento. La VGI se basa en la integración de la información clínica con el análisis de la situación funcional y social, centrándose en la distinción de la reversibilidad de los déficits y de la fragilidad. Como en el caso de cualquier enfermedad, es necesario

realizar un diagnóstico etiológico. Es imprescindible diagnosticar las causas que condicionan los deterioros y problemas encontrados, y determinar el tiempo de evolución de estos problemas para evaluar la reversibilidad de esta situación

Resulta importante advertir sobre el uso negativo que puede surgir del uso de escalas de valoración fuera de un entorno integral que ayude a interpretarlas y ponerlas en contexto, con el paciente en el centro.

LA VGI EN LA ENSEÑANZA DE MEDICINA

La realidad sociodemográfica actual, en la que en la que los mayores son los principales usuarios del sistema sanitario, así como las particularidades y necesidades específicas del mayor hacen necesario una formación en algunos principios geriátricos de todos los futuros profesionales sanitarios (13).

Lo expuesto en este artículo avala la relevancia y necesidad de que la enseñanza de pregrado de Medicina y Enfermería incluya un aprendizaje específico y cuidadoso de cómo realizar una VGI, como parte de las competencias de un médico o un enfermero en formación.

Esta necesidad ha sido recogida en la literatura, en documentos de consenso de expertos, donde se recomienda la implantación de la enseñanza de Geriátrica en todas las facultades de medicina de España, con carácter obligatorio, recomendándose la adaptación progresiva a las recomendaciones europeas (14, 15).

La incorporación progresiva de la formación especializada en estas competencias permitirá responder al reto de ofrecer atención excelente e incivilizada al paciente mayor especialmente al paciente más frágil, con comorbilidad y síndromes geriátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubenstein LZ. Geriatric assessment: an overview of its impacts. *Clin Geriatr Med*. 1987;3(1):1-15.
2. Pilotto A, Cella A, Pilotto A, et al. Three Decades of Comprehensive Geriatric Assessment: Evidence Coming From Different Healthcare Settings and Specific Clinical Conditions. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(2):192.e1-192.e11.
3. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD006211.
4. Baztán JJ, Suárez-García FM, López-Arrieta J, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ*. 2009;338:b50.
5. Huss A, Stuck AE, Rubenstein LZ, Egger M, Clough-Gorr KM. Multidimensional preventive home visit programs for community-dwelling older adults: a

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(3):298-307.

6. Blue L, Lang E, McMurray JJ, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ*. 2001;323(7315):715-718.
7. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, et al. Multidimensional Prognostic Index Based on a Comprehensive Geriatric Assessment Predicts Short-Term Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):14-20.
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207-217.
9. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-608.
10. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer *J Clin Oncol*. 2007;25:1824-31.
11. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, et al. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the «Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability» at the gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457-464.
12. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993;342(8878):1032-1036.
13. Cruz-Jentoft AJ, Franco A, Sommer P, et al. Silver paper: the future of health promotion and preventive actions, basic research, and clinical aspects of age-related disease - a report of the European Summit on Age-Related Disease. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(6):376-385.
14. Mateos-Nozal J, Farré-Mercadé MV, Cruz-Jentoft AJ, et al. Grupo de Enseñanza de la Geriátrica en el pregrado de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Miembros del Grupo de Enseñanza de la Geriátrica en el pregrado. [Ten recommendations to improve undergraduate training in Geriatric Medicine]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54(4):203-206.
15. Flores Ruano T, Jentoft C, JA, Montalvo G, et al. Herramientas de valoración geriátrica en Servicios de Geriátrica españoles. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014; 49(5) 235-242

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:

Sánchez-García E.

Actualización en valoración geriátrica integral

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

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 77-82

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.doc01

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

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. R. Acad. Nac. Med., Madrid* e igualmente *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 registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 (www.analesranm.es).

La revista **ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España** se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

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. Las citaciones seguirán estrictamente las normas de Vancouver** (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

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 los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. 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 impreso de "Declaración de Transparencia" (ver impreso en Documentación Complementaria) 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 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 240 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. 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 240 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/o 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 240 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 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones". Si serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado serán 2.500 palabras sin estructurar. Podrá contener, si el autor así lo considera, figuras y/o tablas hasta un máximo de 6. Como máximo se permiten, en el caso de que sean necesarias, 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 240 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 enviado 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 240 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 destaquen 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)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan "introducción" y/o "conclusiones".

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /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 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

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* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

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 corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno 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 reserve 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.
- 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.

* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

Libro:

Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Lain Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. Leuk Res 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante "llamadas" con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: "...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente" (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina "autor corporativo".

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...

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

