

INSTITUTO DE ESPAÑA

*Desde 1879*

# A N A L E S

DE LA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA  
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2021** [SEGUNDA ÉPOCA]

**Nº 138 (01)**

DOI: 10.32440/ar.2021.138.01



**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**

Eduardo Díaz-Rubio García  
*Presidente de la Real Academia  
Nacional de Medicina de España*

**Directora Científica**

María Castellano Arroyo  
*Académica de Número de la Real Academia  
Nacional de Medicina de España*

**Editora Jefe**

Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez  
*Académica de Número de la Real Academia  
Nacional de Medicina de España*

**Consejo Editorial**

Eduardo Díaz-Rubio García  
Manuel Díaz-Rubio García  
Antonio Campos Muñoz  
José Miguel García Sagredo  
José Luis Carreras Delgado  
Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez  
Francisco José Rubia Vila  
Julián García Sánchez

**Coordinación**

Nuria Iglesias Rodríguez  
Luis Javier Aróstegui Plaza

**Diseño y maquetación**

M. Nieves Gallardo Collado  
Montse López Ferres

**Producción**



**Comité Científico**

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 Berrazueta 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*  
Pedro Guillén García · *Traumatología y Cirugía Ortopédica*



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 Europa.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2021. 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](http://www.analesranm.es)**

Atención al lector:

[infoanales@analesranm.es](mailto:infoanales@analesranm.es)

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

ANALES RANM  
REVISTA FUNDADA EN 1879



# índice

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE ¿ESENCIAL?: PAPEL DE LA ALDOSTERONA ..... RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION ¿ESSENTIAL?: ROLE OF ALDOSTERONE Nieves Martell Claros	7
NOSOLOGÍA EN EL SIGLO XXI: DEFINIENDO LA SARCOPENIA ..... NOSOLOGY IN THE 21ST CENTURY: DEFINING SARCOPENIA Alfonso J. Cruz Jentoft	10
ESTIMACIONES DE CAUSALIDAD CON IMAGEN MÉDICA EN ONCOLOGÍA ..... ESTIMATES OF CAUSALITY WITH MEDICAL IMAGE IN ONCOLOGY Luis Martí-Bonmatí	16
LINFHISTICIOTOSIS HEMAFAGOCÍTICA DEL ADULTO (LHH). SÍNDROME Y ENFERMEDAD ..... ADULT HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS. SYNDROME AND DISEASE José María Fernández-Rañada y de la Gándara	24
ESPLENECTOMÍA Y SEPSIS ..... SPLENECTOMY AND SEPSIS José Antonio Rodríguez Montes	31
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA INICIAL DEL H. INF. UNIVER. DEL NIÑO JESÚS ..... LONG TERM FOLLOW-UP CARE IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS. INITIAL EXPERIENCE IN H. INF. UNIVER. DEL NIÑO JESUS Blanca Herrero; Beatriz Vergara; Elena Valero; Luis Madero	39
NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA ..... (AVENTURAS, DESASTRES Y ALEGRÍAS) DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR TREATMENT OF HEART FAILURE;(ADVENTURES, DISASTERS AND JOYS) Juan Tamargo	44
IMAGEN DE LAS SECUELAS PULMONARES VÍRICAS EN PANDEMIAS PREVIAS AL SARS-COV-2 COMO MODELO DE PREDICCIÓN ..... IMAGING OF PULMONARY SEQUELAE DESCRIBED IN VIRAL PANDEMICS PRIOR TO SARS-CoV-2 AS A PREDICTION MODEL Calvillo-Batlles, Pilar; Muñoz-Núñez, Carlos F; Zaldívar Olmeda, Enrique; Belloch-Ripollés, Vicente; Martí-Bonmatí, Luis	52
B-TALASEMIA INTERMEDIA: TRIPLICACIÓN DE GENES $\alpha/\beta$ TALASEMIA HETEROCIGOTA EN ESPAÑA ..... $\beta$ -INTERMEDIATE THALASSEMIA: TRIPLICATION OF GENES $\alpha/\beta$ THALASSEMIA HETEROZYGOUS IN SPAIN Ropero, Paloma; González Fernández, Fernando Ataulfo; Martínez Nieto, Jorge; Torres Jiménez, Williana Melissa; Benavente Cuesta, Celina	60
EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN LA INTOXICACIÓN POR PARAQUAT ..... LONGITUDINAL ASSESSMENT OF ASSOCIATED FACTORS WITH MORTALITY IN PARAQUAT POISONING Chinchilla-Escobar, EC; Zapata-Ospina, JP; Peña-Acevedo, LM; Pineda-Álvarez, M	72
JUAN VALVERDE DE AMUSCO EN LA MEDICINA DEL RENACIMIENTO ESPAÑOL ..... JUAN VALVERDE DE AMUSCO IN THE MEDICINE OF THE SPANISH RENAISSANCE Burgos Lázaro, R; Burgos Frías, N; Blázquez González, JA; Gilsanz Rodríguez, F; Téllez de Peralta, G; Rodríguez Montes, JA	82
CONTRIBUTION OF 18F-FDG PET/CT IN OCCULT BREAST CARCINOMA ..... APORTACIÓN DE LA 18F-FDG PET/TC EN TUMORES OCULTOS DE MAMA Valhondo-Rama, Raquel; Brenes Sánchez, Juana M, Wakfie-Corieh, Cristina G; Rodríguez Rey, Cristina; Herrera De la Muela, María; Carreras Delgado, José L	92
SÍNDROME DE PROTEUS Y ASOCIACIÓN CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR – A PROPÓSITO DE UN CASO ..... PROTEUS SYNDROME ASSOCIATION WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM -CASE REPORT Vesga Martín, D; Aranzazu Uribe, M; Ortiz Ruiz, D; Zuluaga Quintero, M	96
NORMAS DE PUBLICACIÓN ..... ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	98

# LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL

DTM  
DICCIONARIO  
DE  
TÉRMINOS  
MÉDICOS

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**

## EDITORIAL

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE ¿ESENCIAL?: PAPEL DE LA ALDOSTERONA

## RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION ¿ESSENTIAL?: ROLE OF ALDOSTERONE

Nieves Martell Claros

Jefe de Sección Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. H. Clínico San Carlos  
Profesor Asociado de la Facultad de Medicina. UCM

**Palabras clave:**

Hipertensión arterial;  
Resistente;  
Aldosterona.

**Keywords:**

Arterial hypertension;  
Resistant;  
Aldosterone.

La hipertensión arterial resistente (HTAR) se define como la presión arterial que se mantiene por encima del objetivo a pesar del uso de al menos tres fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético y todos a dosis adecuadas y con buen cumplimiento por parte del paciente.

Su prevalencia no se conoce con exactitud, pero diferentes estudios suponen que entre el 20-30% de los hipertensos van a necesitar tres o más fármacos para su control. Estos pacientes presentan una elevada afectación de órganos diana y de eventos cardiovasculares. (1)

Los mecanismos subyacentes a la HTAR siguen siendo poco claros.

Es interesante conocer que entre el 17-22% de los pacientes con HTAR presentan hiperaldosteronismo. Se desconoce la razón pero igualmente son pacientes con elevada afectación de órganos diana y muy elevado riesgo cardiovascular (2,3).

Por otra parte, se ha comunicado que casi el 30% de los sujetos con HTAR presentan una relación aldosterona / renina elevada en comparación con solo el 4% de los sujetos de control. Estos hallazgos sugieren un papel determinante de la aldosterona en la resistencia a los antihipertensivos, más relevante que en los pacientes con hipertensión no resistente o clásica esencial.

El efecto de la aldosterona sobre la HTAR está respaldado por varios estudios que documentan el amplio beneficio antihipertensivo de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la HTAR (4).

Por estos antecedentes, presumimos que la aldosterona puede contribuir ampliamente a la resistencia al tratamiento antihipertensivo.

La aldosterona es una hormona esteroidea con actividad mineralocorticoide, que está influenciada no solo por la angiotensina II sino también el potasio y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que estimulan en la zona glomerulosa suprarrenal su síntesis. La aldosterona también se puede sintetizar localmente en tejidos como los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones. La síntesis en los sitios extraadrenales está regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la cantidad producida es <1% en comparación con la cantidad producida por las glándulas suprarrenales.

La unión de la aldosterona al receptor mineralocorticoide (RM) en las células diana da como resultado la translocación del RM activado por ligando al núcleo, donde ejerce sus efectos transcripcionales. Se une a elementos de respuesta hormonal en la región reguladora de los promotores de genes diana (el RM es un receptor hormonal nuclear), lo que da como resultado la síntesis de proteínas.

En la nefrona distal del riñón, la expresión del gen de quinasa 1 (sgk-1) inducida por RM desencadena una cascada de eventos moleculares que conduce a tres cambios importantes. Primero aumenta la expresión de los canales de sodio epiteliales apicales, lo que resulta en la reabsorción de sodio y agua. En segundo lugar, aumenta la expresión de ATPasa de sodio / potasio para la extrusión de sodio celular y la entrada de potasio y, en tercer lugar, aumenta la expresión de los canales renales de potasio medulares externos que participan en la excreción pasiva de potasio.

**Autor para la correspondencia**

Nieves Martell Claros

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

E-Mail: nieves.martell@salud.madrid.org

Las principales células diana de la aldosterona se encuentran en el conducto colector cortical en la nefrona distal. Sin embargo, los efectos clásicos de la aldosterona (es decir, la promoción de la retención de sodio y la pérdida de potasio) no se limitan al riñón. La aldosterona ejerce efectos similares, pero menores, sobre las células epiteliales del colon, el sudor y la saliva. Por tanto, la aldosterona juega un papel crucial en la respuesta homeostática a la depleción de volumen, lo que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales para restaurar el estado del volumen, induciendo también la pérdida de potasio.

En experimentos clásicos, la infusión continua de aldosterona induce retención de sodio con un balance de volumen positivo y, por tanto, hipertensión, seguida del llamado “escape de aldosterona”, con restablecimiento del equilibrio homeostático a pesar de la infusión de aldosterona en curso debido al aumento reactivo de renina. Es posible que el mecanismo compensatorio o fenómeno de “escape” esté alterado en los pacientes con HTAR (5) o que la HTAR se encuadre en un escenario clínico inicial de hiperaldosteronismo (6).

Los hallazgos de niveles más altos de BNP y ANP en pacientes con HTAR a pesar del uso generalizado de diuréticos apoyan la expansión del volumen intravascular persistente como una causa importante de HTAR, lo que sugiere que la retención de líquidos no se limita solo a pacientes con evidencia medible del exceso de aldosterona. La aldosterona es perjudicial también cuando es inapropiadamente alta para el estado de sodio, aunque sus valores absolutos no sean elevados (7).

Por otra parte hemos de tener en cuenta el papel que juega la enzima 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) que metaboliza los glucocorticoides en 11-ceto que inactivan el RM, evitando que éste sea ocupado por el cortisol circulante, lo que se llama “metabolismo pre-receptor”. Hay que recordar que la afinidad por el receptor mineralocorticoide de la aldosterona y del cortisol son similares, pero que el cortisol es de 100 a 1000 veces más abundante en el plasma que la aldosterona. En caso de inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD2, el cortisol escapa al metabolismo de los preceptores y ocupa y activa el MR. Es lo que ocurre por ejemplo en el síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides que cursa con hipertensión hipopotasémica grave con niveles bajos de renina, o en el caso del consumo de regaliz cuyo compuesto, el ácido glicirretínico inhibe la actividad de 11 $\beta$ -HSD2 lo que permite que el cortisol escape al metabolismo de los preceptores y ocupe y active el MR.

Se ha demostrado que existe una reducción de casi un 40% en la actividad catalítica de 11 $\beta$ -HSD2, medida directamente en las células de las glándulas sudoríparas, en pacientes con hipertensión esencial en comparación con sujetos normotensos. Por tanto, La actividad reducida de 11 $\beta$ -HSD2 también puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión esencial humana (8).

El estudio hemodinámico no invasivo por impedancia torácica conocemos que los pacientes con HTAR presentan volúmenes intravasculares más altos, (9) pero la evidencia predominante sugiere que la aldosterona es mucho más que una simple hormona de manejo de sal y agua. Además de su función mineralocorticoide, la aldosterona tiene una serie de acciones mediadas por RM no clásicas, que incluyen remodelación tisular, modulación del tono vascular y estimulación de la inflamación y fibrosis, lo que explicaría la mayor morbi-mortalidad de los pacientes con HTAR.

De gran interés, es el estado de sodio que parece ser un determinante importante de los efectos de la aldosterona en los órganos diana, con mayores efectos deletéreos de la aldosterona en condiciones de exceso de sodio.

En suma, el exceso de aldosterona puede estar en la patogénesis de la HTAR teniendo en cuenta que tanto los niveles plasmáticos de aldosterona como la excreción urinaria de 24 horas de la misma son significativamente superiores en pacientes con HTAR que en los hipertensos no resistentes controles. Igualmente encontramos en ellos niveles más elevados de péptidos natriuréticos (BNP y ANP), que son independientes de los niveles de aldosterona circulantes, lo que sugiere un aumento del volumen intravascular como característica común en la HTAR. La excreción urinaria de 24 horas de aldosterona y cortisol se correlaciona positivamente en pacientes con HTAR, lo que sugiere un estímulo común a ambos como causa subyacente en la secreción excesiva de aldosterona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oliveras A, Armario P, Martell-Claros N, Ruilope LM, de la Sierra A, Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011; 57(3):556-560
2. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension *J Hypertens*. 2020; 38(9):1841-1848
3. Abad-Cardiel M, Alvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66(1):47-52.
4. Beatriz Alvarez-Alvarez, María Abad-Cardiel, Arturo Fernández-Cruz, Nieves Martell-Claros. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010; 28(11):2329-2335.



5. Takeda Y. Role of cardiovascular aldosterone in hypertension. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 261-266.
6. Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Alvarez-Alvarez B, García-Donaire JA, Fernández-Pérez C. Primary aldosteronism and its various clinical scenarios. *J Hypertens* 2015; 33(6):1226-1232.
7. Athimulam S, Lazik N, Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48(4):701-715.
8. Bencze M, Vavřínová A, Zicha J, Behuliak M. Pharmacological suppression of endogenous glucocorticoid synthesis attenuated blood pressure and heart rate response to acute restraint in Wistar rats. *Physiol Res.* 2020; 69(3):415-426.
9. Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press* 2013;22(6):362-370.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Martell Claros N. Hipertensión Arterial Resistente ¿Esencial?: Papel de la aldosterona. *An RANM.* 2021;138(01): 7–9. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.ed01

---

# NOSOLOGÍA EN EL SIGLO XXI: DEFINIENDO LA SARCOPENIA

## NOSOLOGY IN THE 21ST CENTURY: DEFINING SARCOPENIA

Alfonso J. Cruz Jentoft

Jefe de Servicio de Geriátría. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid  
Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

### Keywords:

Sarcopenia;  
Masa muscular;  
Fuerza muscular.

### Palabras clave:

Sarcopenia;  
Muscle mass;  
Muscle strength.

### Abstract

Las enfermedades musculares estaban infrarrepresentadas en los libros de texto hasta hace pocas décadas, sin considerar la importancia de la masa y las funciones de los músculos esqueléticos y sus cambios relacionados con el envejecimiento. En 1987 se creó el término sarcopenia para definir la pérdida de masa y función del músculo esquelético y sus importantes consecuencias funcionales. Desde entonces su definición ha progresado con los avances de la investigación.

En este artículo se revisan los primeros pasos de esta enfermedad, inicialmente definida solamente por la baja masa muscular, mediante la incorporación progresiva de la función muscular y el rendimiento físico. Se describe luego la aparición de varias definiciones de consenso de sarcopenia alrededor de 2010. Estas definiciones demostraron que la sarcopenia aumenta de forma muy significativa la mortalidad, las caídas y la dependencia funcional. Aunque permitieron que la sarcopenia fuera incluida en la clasificación internacional de enfermedades, no lograron que fuera diagnosticada de forma habitual en la práctica clínica. Se revisan por último las actualizaciones de estas definiciones en los últimos dos años, con la intención de que su traslación a la práctica permita empezar a aliviar las graves consecuencias de la sarcopenia.

### Resumen

Muscle diseases were underrepresented in medical textbooks a few decades ago, disregarding the relevance of skeletal muscle mass and function and age-related changes of this organ. In 1987, the term sarcopenia was coined to define the loss of skeletal muscle mass and function and its major functional impact. Since then, the definition of sarcopenia has evolved in parallel with advances in research.

In this article, the first steps in defining this condition are reviewed, initially based on a low muscle mass, and gradually incorporating muscle function and physical performance. The launch of several consensus definitions of sarcopenia around 2010 is described. These definitions confirmed that sarcopenia significantly increases mortality, falls and functional dependence. They allowed sarcopenia to be listed in the international classification of diseases, but they were unable to incorporate the diagnosis of sarcopenia into usual clinical practice.

Finally, recent updates of the definitions published in the last two years are presented, most with the declared aim that translating sarcopenia from research to practice will allow to palliate or avoid its severe consequences.

### INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está formado por más de 600 músculos esqueléticos, que constituyen alrededor del 40% del peso corporal. Si se excluye el agua, alrededor del 80% del peso del músculo son proteínas, de forma que en los músculos se encuentran alrededor del 50% de las proteínas totales del cuerpo. Las dos funciones principales del músculo esquelético son la movilidad y la regulación de las proteínas. Teniendo tanta importancia cualitativa, resulta sorprendente darse cuenta de la infrarrepresentación de las enfermedades musculares en los libros de texto. En la 11ª edición

(1987) del Harrison's Principles of Internal Medicine, uno de los libros de texto más usados en las facultades de Medicina, tras un breve capítulo con la semiología neuromuscular, sólo 13 de sus 2118 páginas tratan de las enfermedades musculares, y todas las mencionadas son enfermedades de baja o muy baja prevalencia (dermatomiositis, miopatías hereditarias e inflamatorias, miastenia gravis, miopatías por fármacos).

Sin embargo, existen cambios musculares que se producen a lo largo de la vida hasta llegar a causar la incapacidad del músculo para cumplir con sus funciones. A partir de los 40 años, toda persona empieza a perder masa muscular a una velocidad

### Autor para la correspondencia

Alfonso J. Cruz Jentoft  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

del 8% por década, tasa que se acelera a partir de los 70 años. La pérdida de fuerza es aún mayor: la pérdida será de hasta el 3-4% al año a partir de los 50 años. Se conocen bien los cambios en la morfología del músculo, la placa neuromuscular y el sistema nervioso central y periférico que regula el movimiento, y los cambios fisiológicos relacionados con los anteriores. Se sabe también que el músculo va perdiendo capacidad de conservar el equilibrio entre anabolismo y catabolismo proteico. Sin embargo, la distinción entre el envejecimiento normal y las enfermedades del músculo no empezaron a tenerse en cuenta hasta hace muy poco tiempo. Revisaremos aquí cómo ha aparecido y evolucionado el concepto de sarcopenia hasta definirse como una enfermedad de alta prevalencia y graves consecuencias (1).

### PRIMEROS PASOS DEL CONCEPTO DE SARCOPENIA

Se atribuye al profesor Irving Rosenberg el haber acuñado el término sarcopenia en las conclusiones de un congreso sobre composición corporal celebrado en 1988 en Nuevo México, EE.UU. En ellas se llamaba la atención uno de los cambios más llamativos y relevantes que se relacionan con la edad: la disminución de la masa magra corporal (una medida indirecta de la masa del músculo esquelético). Esta disminución se asocia a un deterioro de la marcha, de la movilidad, de la ingesta de alimentos, de la situación nutricional y de la respiración, y a un aumento de la dependencia funcional. Para promover la investigación y el interés sobre este fenómeno, se sugirió el uso del término *sarcopenia*, usando dos raíces griegas (*sarx* – carne y *penia* – pobreza, carencia) (2).

El crecimiento del campo fue inicialmente lento: el primer evento científico que usó el término sarcopenia no se celebró hasta 1994 (1st *Workshop on Sarcopenia: Muscle atrophy in old age*), patrocinado por el *National Institute of Aging* estadounidense (3). Inicialmente, la mayoría de los estudios sobre la sarcopenia provenían de investigadores expertos en composición corporal, por lo que en su mayoría se centraron en los cambios de la masa muscular, si bien se mencionaba en diversos artículos que también la calidad del músculo y su fuerza se veían afectados. De hecho, algunos investigadores menos duchos siguen usando hoy día el término sarcopenia para describir a un déficit de la masa muscular, independiente de su función.

A lo largo de los años, especialmente en la primera década de este siglo, fue poniéndose de manifiesto gracias a diversos estudios longitudinales que las medidas o estimaciones de la masa muscular (al menos con los métodos de medida disponibles, fundamentalmente antropometría, bioimpedanciometría y absorciometría de rayos X de doble energía [DXA]) no eran capaces de predecir resultados clínicos relevantes, especialmente la discapacidad que puede esperarse de una enfermedad muscular (4,5). Por otro lado, algunas medidas de la función muscular (la fuerza de prensión de la mano) y de rendimiento físico (especialmente la velocidad de la marcha) demostraron ser excelentes predictores de

mortalidad, discapacidad y otros resultados adversos (4,6). Se publicó por entonces un artículo seminal que cambió la forma de ver la enfermedad, llamando la atención sobre la escasa relevancia de la pérdida de masa muscular (denominada sarcopenia) y la importancia de la pérdida de fuerza muscular (para la que se propuso el término *dinapenia* (usando la raíz griega *dynamis* – fuerza) y proponiendo extender la investigación a las propiedades contráctiles del músculo y su regulación neurológica (7). Este cambio de paradigma no es tan sorprendente si se consideran los conocimientos previos sobre el miocardio, un músculo en el que la función es más importante (o al menos tan importante) que la masa, excepto cuando se ve involucrada la distensibilidad, una propiedad menos relevante en el músculo esquelético.

### LA PRIMERA OLA DE DEFINICIONES DE CONSENSO

Al final de la primera década, el campo estaba ya maduro como para empezar a generar definiciones de consenso. Hacia 2010, la sarcopenia se consideraba ya como el problema muscular más frecuente relacionado con la edad y se definía como un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa y fuerza del músculo esquelético que aumentaba el riesgo de sufrir problemas como discapacidad física, pérdida de calidad de vida y mortalidad (8). Es importante notar que aún se enfocaba su concepto más como un síndrome geriátrico que como una enfermedad única (9) y que se empezaba a entender su constructo clínico como una insuficiencia del músculo, entendido como órgano, a similitud de las insuficiencias agudas y crónicas de otros órganos (10). También empezó a entenderse la evolución de la masa muscular a lo largo de la vida (11).

Entre los años 2010 y 2014 se publicaron secuencialmente seis definiciones de la sarcopenia por parte de distintos grupos de expertos y organizaciones. En abril de 2010 los grupos de trabajo sobre caquexia y sobre nutrición en geriatría de la *European Society for Clinical Nutrition* (ESPEN), intentando actualizar la definición de caquexia, intentó definir también los conceptos limítrofes de precaquexia y sarcopenia (12). Ese mismo mes, el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), promovido por las sociedades europeas de geriatría y nutrición clínica, entre otras, publicaron una definición conceptual y operativa de la sarcopenia que ha sido la más utilizada y citada en todo el mundo desde entonces, considerándose por el momento la definición de referencia (8,13). Un año después, el *International Working Group on Sarcopenia* (IWGS), formado por investigadores europeos y estadounidenses, propuso una definición muy similar a la del EWGSOP (14); y en las mismas fechas otro grupo euroestadounidense promovido por la *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders* (SSCWD) propuso el término sarcopenia con movilidad limitada, siendo el único grupo que seguía usando la palabra sarcopenia para describir solamente la masa muscular (15). En 2014 un grupo

internacional con investigadores de varios países asiáticos, el *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) se adhirió a la definición del EWGSOP, si bien propuso el uso de puntos de corte específicos para poblaciones asiáticas (16). Y ese mismo año se publicaron los resultados de un proyecto de larga duración, financiado por la *Foundation of the National Institutes of Health* (FNIH) de EE.UU. que, tras revisar nueve estudios epidemiológicos recomendaron puntos de corte para definir la masa muscular (mediante DXA) y la fuerza muscular (fuerza de prensión) normales (17).

sarcopenia era capaz de predecir resultados adversos y podía mejorar con intervenciones terapéuticas. La sarcopenia aumenta entre tres y cuatro veces la mortalidad y el deterioro funcional, aumenta el riesgo de sufrir caídas y fracturas por fragilidad, y aumenta el número de hospitalizaciones en personas mayores y de los reingresos en pacientes hospitalizados (18–20). La investigación fue de suficiente calidad como para que, por primera vez, la sarcopenia fuera considerada una enfermedad e incluida en la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10, en su versión MC) con el código M62.84 (21,22).

Tabla 1.- PARÁMETROS INCLUIDOS EN LAS DEFINICIONES DE SARCOPENIA

Definición	Masa muscular	Fuerza muscular	Rendimiento físico	Puntos de corte definidos
ESPEN (2010)	•		•	•
EWGSOP (2010)	•	•	•	
IWGS (2011)	•		•	•
SSCWD (2011)	•		•	•
AWGS (2014)	•	•	•	•
FNIH (2014)	•	•		•

Aunque no son equivalentes, todas estas definiciones proponen añadir medidas que confirman la pérdida de función muscular (generalmente la fuerza muscular, pero también el rendimiento físico) asociada a la pérdida de masa muscular para definir la sarcopenia (Tabla 1).

En la definición propuesta por el EWGSOP se define la sarcopenia como una pérdida de masa muscular que va asociada a menor fuerza o menor rendimiento físico. En caso de presentarse ambas consecuencias (menor fuerza y menor rendimiento físico) se habla de sarcopenia grave, reservándose el término presarcopenia para la pérdida de masa muscular sin consecuencias funcionales (si bien este término se ha abandonado después). Se añade además un enfoque etiológico, distinguiendo la sarcopenia primaria (relacionada con la edad sin otras causas obvias) de la secundaria, que puede relacionarse con el desuso, la enfermedad o la nutrición (8).

La publicación de estas definiciones de consenso cambió rápidamente el panorama investigador, con un crecimiento exponencial que confirmó que la

#### LIMITACIONES DE LAS PRIMERAS DEFINICIONES

Sin embargo, la investigación mostró también algunas limitaciones de las definiciones. En primer lugar, la mayoría de los grupos trataban la sarcopenia como una enfermedad de las personas mayores, cuando resultaba evidente que se podía producir en otras edades de la vida (23), lo que obligaba a ampliar el enfoque de la enfermedad, especialmente si se buscaba su prevención con cambios de hábitos de vida. En segundo lugar, se hicieron muy evidentes las limitaciones técnicas de todas las medidas de masa muscular disponibles, lo que les hizo perder credibilidad, al ser difícil establecer puntos de corte precisos (24). Sin embargo, la fuerza muscular se confirmó como un parámetro sólido para predecir consecuencias, empezando a pasar a primer plano. Y, en tercer lugar, la necesidad de medir la masa muscular y la disponibilidad de las técnicas, junto con la complejidad de algunos aspectos de las definiciones, no produjo la deseada transferencia de la sarcopenia de la investigación a la práctica clínica, siendo aún raro su diagnóstico en la vida real.



**DEFINICIONES ACTUALES DE LA SARCOPENIA**

Para resolver algunas de estas limitaciones, varios de los grupos de consenso volvieron a reunirse con la intención de actualizar las definiciones de sarcopenia y permitir su transferencia a la práctica clínica. El primer esfuerzo vino de nuevo del EWGSOP, esta vez con un mayor soporte de sociedades científicas: a las previas se sumó la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO), que publicó en 2019 una definición actualizada, a la que llamó EWGSOP2 (25). Las principales novedades de esta definición fueron las siguientes: en primer lugar, dejó de considerarse un síndrome geriátrico para enfocarse más bien como una enfermedad del músculo esquelético (insuficiencia muscular), reconociéndose que además de en la vejez podía producirse en otras edades de la vida. En segundo lugar, se introduce el concepto de calidad del músculo (bien en términos de producción de fuerza por unidad de masa como en términos de composición corporal, como la infiltración de grasa o miosteatosis) como un área de progreso que podría reemplazar a la masa muscular. Por último, se prioriza la medida de la fuerza de prensión como primer elemento del diagnóstico de sarcopenia, de forma que un paciente con baja fuerza muscular puede diagnosticarse ya de probablemente sarcopénico, confirmando el diagnóstico con la medida de la masa muscular. El rendimiento físico (la capacidad del cuerpo de moverse, medido con pruebas como la velocidad de la marcha o la capacidad de levantarse de una silla y caminar) se considera ahora un criterio de gravedad de la enfermedad. Otros aspectos relevantes son la recomendación de puntos de corte bien definidos para cada parámetro (buscando en todo caso más la facilidad de uso clínico que la precisión al decimal), el consejo de hacer búsqueda de casos en contextos asistenciales, basado en la sospecha clínica, y la elaboración de un algoritmo diagnóstico sencillo, con la intención declarada de que esta definición consiga llevar la sarcopenia a la práctica clínica. Esta definición ha sido apoyada por los expertos de Oceanía, que acordaron en un proceso Delphi adoptar la definición europea de sarcopenia (26).

El grupo asiático AWGS, cuya definición inicial era idéntica a la del EWGSOP – con puntos de corte propios – publica en 2020 una actualización de su definición (llamada AWGS 2019) que en este caso se separa un poco de la europea, al mantener el mismo esquema diagnóstico (masa más fuerza más rendimiento físico) (27). No obstante, busca también su aplicabilidad clínica, en este caso proponiendo dos algoritmos diagnósticos diferentes. En ambos casos recomienda el cribado mediante la medida de la circunferencia de la pantorrilla o dos pruebas de cribado (SARC-F o SARC-Cal), pero mientras que en la comunidad opta por medir primero la fuerza muscular (con la fuerza de prensión) o el rendimiento físico (test de levantarse y sentarse 5 veces), derivando a atención

especializada para la medición de la masa a los pacientes así detectados, en entornos especializados recomienda medir secuencialmente fuerza, rendimiento y masa muscular.

Por último, el grupo estadounidense promovido por la FNIH, ahora denominado *Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium* (SDOC), también ha publicado en 2020 una actualización de sus recomendaciones (28). Realizaron un nuevo análisis de 8 estudios epidemiológicos, proponiendo puntos de corte para la fuerza muscular, la velocidad de la marcha y la masa muscular (medida con DXA), y comprobaron que las personas con baja fuerza muscular y velocidad de marcha lenta tenían más riesgo de caídas, fracturas de cadera, limitaciones de movilidad y muerte. Sin embargo, la masa muscular no predecía ningún resultado (29). Formaron después un grupo de expertos que elaboró una serie de 13 afirmaciones de toma de posiciones respecto a cómo definir la sarcopenia y propusieron la inclusión de la fuerza muscular y la velocidad de la marcha, excluyendo la masa muscular de la definición de sarcopenia. Hay que destacar que varios miembros del grupo alegan que la incapacidad pronóstica de la masa muscular se debe más a errores en los instrumentos de medida que al hecho de que la masa muscular sea irrelevante, sugiriendo que algunas mejoras técnicas (como la medida mediante la dilución de creatina marcada) podrían salvar este escollo (30).

**CONCLUSIONES**

Los avances en las definiciones parecen por fin empezar a introducir la sarcopenia en la práctica clínica general (31). De hecho, en los últimos tiempos está avanzando la investigación sobre prevención y tratamiento de la sarcopenia. Aunque no es objeto de este artículo, hay evidencia consistente de que el ejercicio de resistencia o combinado es útil para tratar la sarcopenia y de que la intervención nutricional podría mejorarla en determinados casos, de forma que ya se ha publicado la primera guía clínica con recomendaciones sobre esta enfermedad (32). Dada la prevalencia y consecuencias de la sarcopenia, parece inexcusable hoy día su diagnóstico y tratamiento.

Vivimos una época en la que las principales enfermedades están bien definidas, siendo la nosología una ciencia que parece quizás centrada hoy día en el progreso diagnóstico de las enfermedades mentales (33). Pensamos que entender la evolución del concepto y definición de la sarcopenia podría servir para hacer surgir otros problemas peor definidos en el ámbito de la atención geriátrica, buscando poner la función en primera plana de la atención a los mayores. Sin embargo, el proceso aún no ha terminado. Existen ya iniciativas en curso para unir las principales definiciones (europea, estadounidense y asiática) en una única definición global de sarcopenia, que tendrá que ser el destino final del camino aquí descrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(2):127-132.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):337-339.
- Workshop on sarcopenia: muscle atrophy in old age. Airlie, Virginia, September 19-21, 1994. *Proceedings. J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Spec No:1-161.
- Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):271-276.
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769-774.
- Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58.
- Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):829-834.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423.
- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
- Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia, the last organ insufficiency. *Eur Geriatr Med*. 2016;7-8.
- Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):427-432.
- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010;29(2):154-159.
- Suzan V, Suzan AA. A bibliometric analysis of sarcopenia: top 100 articles. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(1):185-191.
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-256.
- Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-409.
- Chen L-K, Liu L-K, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101.
- Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-558.
- Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2017;12(1):e0169548.
- Zhao Y, Zhang Y, Hao Q, Ge M, Dong B. Sarcopenia and hospital-related outcomes in the old people: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(1):5-14.
- Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500.
- Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-514.
- Vellas B, Fielding RA, Bens C, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):2-9.
- Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(9):M930-934.
- Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-278.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
- Zanker J, Scott D, Reijnierse EM, et al. Establishing an Operational Definition of Sarcopenia in Australia and New Zealand: Delphi Method Based Consensus Statement. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):105-110.
- Chen L-K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-307.e2.
- Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1410-1418.
- Cawthon PM, Manini T, Patel SM, et al. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1429-1437.
- Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, Cummings S, Cawthon PM. D3 -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):14-21.
- Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10191):2636-2646.

32. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. J Nutr Health Aging. 2018;22(10):1148-1161.
33. Zachar P, Kendler KS. The Philosophy of Nosology. Annu Rev Clin Psychol. 2017;13:49-71.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Cruz Jentoft JA. Nosología en el siglo XXI: definiendo la sarcopenia. An RANM. 2021;138(01): 10–15. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev01

---

# ESTIMACIONES DE CAUSALIDAD CON IMAGEN MÉDICA EN ONCOLOGÍA

## ESTIMATES OF CAUSALITY WITH MEDICAL IMAGE IN ONCOLOGY

Luis Martí-Bonmatí

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

### Keywords:

Estudios  
Observacionales;  
Inferencia Causal;  
Biomarcadores de  
Imagen;  
Radiómica;  
Datos del Mundo  
Real.

### Palabras clave:

Observational  
Studies;  
Causal Inference;  
Imaging Biomarkers;  
Radiomics;  
Real World Data.

### Abstract

Este trabajo define una estrategia de investigación con datos (*research on data*) centrada en la imagen médica y sus biomarcadores de imagen derivados para finalmente evaluar de forma crítica el concepto de inferencia causal y valorar sus incertidumbres. En el desarrollo de este trabajo se pondrán en valor los estudios observacionales computacionales para generar inferencias de causalidad en el mundo real (*real world data, real world evidence*). La finalidad última es proponer una metodología científica que permita estimar causalidades con estudios observacionales mediante el control de calidad de las bases de datos, la definición de hipótesis plausibles, utilizando modelos computacionales estimativos e inteligencia artificial. La aproximación computacional de la radiología a la medicina de precisión utiliza estrategias epidemiológicas con estudios de inferencia causal, utilizando datos del mundo real con una metodología observacional, longitudinal y de análisis con casos y controles (siendo caso la presencia, y control la ausencia del evento que se quiere estimar). En este entorno, la consideración de enfermedad en epidemiología clásica se traslada ahora a fenotipado, respuesta al tratamiento y pronóstico final; y la exposición a un factor se considera como presencia de un biomarcador de imagen radiómica, dinámico o un modelado con inteligencia artificial. La investigación con datos para inferir causalidad se realiza sobre un conjunto de casos cerrados reclutados, en los que el investigador no interviene en la historia clínica del paciente pero trabaja sobre datos para su uso secundario en la generación de causalidades consistentes.

### Resumen

This work defines a research on data strategy focused on medical imaging and derived image biomarkers to critically assess the concept of causal inference and uncertainties. Computational observational studies will be valued to generate causal inference from real world data. Our main goal is to propose a scientific methodology that allows to estimate causalities from observational studies through quality control of large databases, definition of plausible hypotheses, using computational estimated models and artificial intelligence tools. The computational approach of radiology to precision medicine by using epidemiological strategies is based on causal inference studies relies on real-world data observational, longitudinal, case-control analysis designed (being case the presence, and control the absence of the event to be estimated). In this new research setting, we consider disease in classical epidemiology as phenotyping, response to treatment and final prognosis; and exposure equals to the presence of a radiomic, dynamic image biomarker or AI modeling solution. Research with data on which causality is to be inferred must control for recruitment of closed cases, in which the researcher does not intervene in the patient's clinical history but works on databases, collecting data to be secondary used in generating consistent causalities.

### INTRODUCCIÓN

La investigación es inherente a la medicina, ya que se requiere evidencia para saber cómo se comportará una enfermedad y cuál será el resultado de un tratamiento. Nuestra diversidad biológica es la base

principal de la heterogeneidad en el comportamiento de las lesiones y la evolución de las enfermedades que nos aquejan, justificando esta variabilidad los diferentes comportamientos entre pacientes con una misma enfermedad. Nuestra diversidad funcional se explica tanto por las diferencias genéticas como por las de expresión fenotípica tanto entre las

### Autor para la correspondencia

Luis Martí Bonmatí  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: marti\_lui@gva.es



lesiones como en los pacientes (Figura 1). Es por ello por lo que la Medicina de Precisión analiza esta variabilidad para predecir con una mayor certeza el comportamiento esperado de una lesión en un paciente determinado.

y situaciones clínicas muy diferentes (2-10). En general, para evaluar la situación clínica de muchos pacientes se obtienen imágenes digitales mediante diferentes modalidades (tales como radiografía, ecografía, tomografía computarizada, resonancia

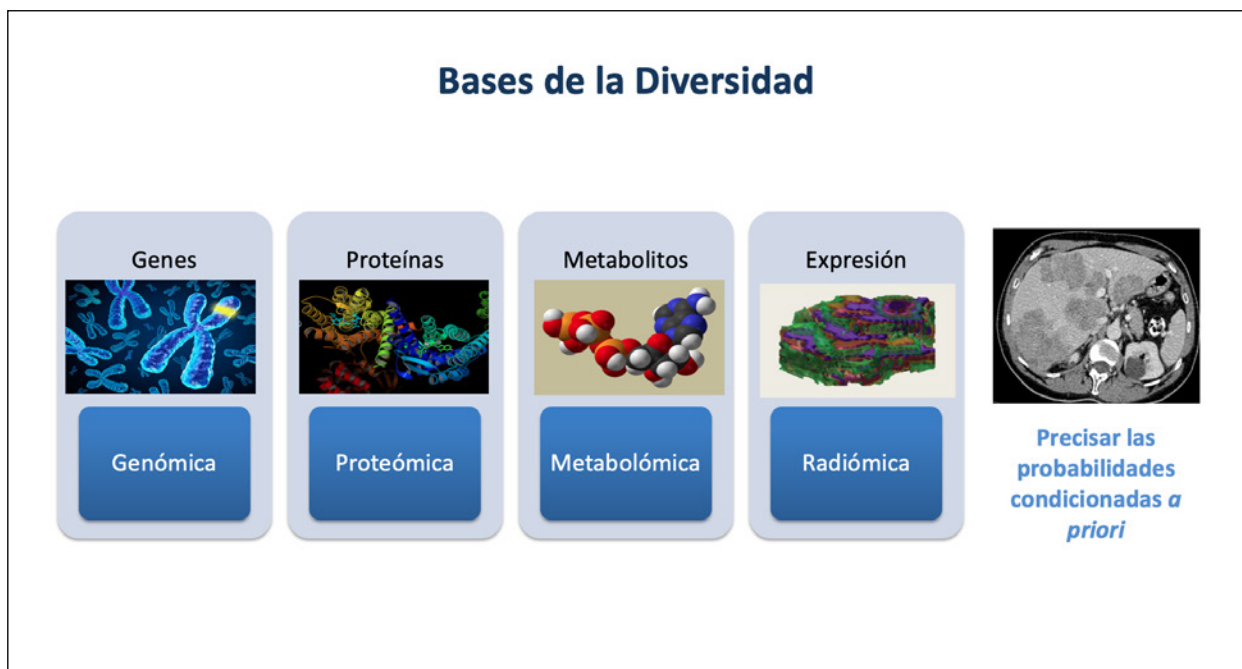


Figura 1. Bases biológicas de la diversidad en la expresión de una lesión o una enfermedad en un paciente determinado. Se ha demostrado que las características radiómicas extraídas de las imágenes (TC de un paciente con metástasis hepáticas por ejemplo) pueden relacionarse con una menor probabilidad de supervivencia en diversos tumores.

Una excelente aproximación para captar esta interacción entre la situación particular de un paciente y la expresión de su enfermedad es la evidencia generada mediante los estudios observacionales analíticos tipo caso-control. Estas investigaciones se diseñan como estudios realizados no con pacientes sino con sus datos obtenidos de entornos clínicos habituales. Utilizan para ello repositorios bien estructurados que incluyen tanto las imágenes como los datos clínicos y moleculares, para generar modelos analíticos con información consistente y coherente (1). Se reconoce en esta aproximación que diseñar estudios científicos observacionales para definir relaciones de causa-efecto en la Medicina de Precisión requiere de una gran cantidad de información cualificada, obtenida del mundo real, sobre la que implementar herramientas computacionales (radiómica y biomarcadores de imagen) y soluciones de Inteligencia Artificial. Se pretende de esta forma que las conclusiones extraídas de los estudios sean reproducibles y estén validadas, minimizando el problema del submuestreo, la heterogeneidad de la muestra analizada y la variabilidad por falta de estandarización de los datos y las imágenes analizadas.

Nuestro entorno científico pretende aproximarse a la Medicina de Precisión desde la imagen computacional a través de la radiómica y los biomarcadores de imagen. Muy diversas aproximaciones previas se han definido previamente para entornos

magnética y tomografía por emisión de positrones). Estas imágenes pueden procesarse con algoritmos computacionales y redes neuronales para extraer diversos parámetros no observables directamente, y que pueden tener una relación de causalidad para predecir la probabilidad de que suceda un evento clínico final que consideramos relevante a la enfermedad.

La radiómica permite la extracción computacional de datos cuantitativos a partir de estas imágenes adquiridas en la vida real para conocer la expresión de diferentes propiedades tisulares previamente relacionadas mediante modelos computacionales o redes neuronales convolucionales (*Deep features*). Estos datos cuantitativos provienen del análisis de los diferentes atributos de la propia imagen o de la modificación dinámica de la señal al cambiar algún parámetro en la adquisición (por ejemplo, en los estudios de difusión en RM o los análisis espectrales en TC). Se considera que los parámetros radiómicos obtenidos son biomarcadores de imagen cuando estén subrogados a una propiedad de la lesión o un devenir clínico del paciente. Con estos datos radiómicos pueden construirse modelos descriptivos y predictivos de una realidad biopatológica o una situación clínica de interés (*clinical endpoint*). Si la relación cumple criterios de causalidad habremos establecido una inferencia causal (11).

Para inferir causalidad debemos consensuar los términos relacionados que se utilizarán en este trabajo. Así, puede considerarse como causa toda condición o característica que aumenta la probabilidad de ocurrencia de un evento, como puede ser el desarrollo de una enfermedad o la respuesta a un tratamiento, mientras otras condiciones de exposición permanecen fijas. Un efecto causal será el desenlace observado en un individuo o una población tras una intervención o una exposición, y que necesariamente es diferente del que se observaría en ausencia de esa intervención o exposición. En este contexto, se considera como intervención a cualquier acción realizada a un paciente que no se habría realizado fuera del estudio de causalidad, como puede ser un diagnóstico o tratamiento fuera de práctica habitual. Por otro lado, se considera exposición a cualquier factor o característica de un paciente que se entiende pueda ser un factor causal, como por ejemplo una expresión radiómica determinada en una lesión tumoral.

Con estas premisas, entendemos la inferencia causal como el proceso establecido para determinar si es causal la relación entre una intervención o exposición y un evento clínico de interés como la predicción de respuesta a un tratamiento. Esta causalidad puede ser el resultado de relacionar varias causas para ser responsable suficiente del evento observado con posterioridad. Es muy oportuno reconocer aquí la complejidad de las relaciones de causalidad, dado que una causa puede ser necesaria, pero también solo facilitadora, y puede ser primaria, pero también derivada o intermedia. Además, y como hemos mencionado, con frecuencia se observa un fenómeno de multicausalidad por el que se reconoce que el efecto final responde a diversas causas explicativas relacionadas entre sí.

Reconocer la multicausalidad es apreciar los límites para atribuir causalidades únicas con certeza y desarrollar el concepto de firmas nosológicas tisulares.

Además, para atribuir causalidad con un nivel alto de certeza y evidencia debe reconocerse que los modelos sobre los que se sostiene pueden estar sobreajustados, es decir, ser excelentes sólo para el conjunto de datos con los que se han creado y entrenado mientras que fallarán cuando se extrapolen a poblaciones diferentes. En la atribución de causalidad también debemos considerar el principio de parsimonia, conocido igualmente como la navaja de Ockham, según el cual la pluralidad no debe postularse si no es necesaria; es decir, las explicaciones deben ser lo más simples posibles mientras se mantenga la potencia causal.

En este sentido, es relevante reconocer que empíricamente se acepta que la dimensionalidad de los datos explicativos en medicina no suele ser mayor de cinco (valor atribuido al estadístico John Tukey), limitándose así la dimensión de la multicausalidad.

## DIVERSIDAD Y CAUSALIDAD

Como base de la Medicina de Precisión se reconoce en la actualidad que las personas y sus enfermedades son modelos dinámicos con diferencias significativas que se expresan como variables bayesianas, es decir, representando la disposición o probabilidad previa a desarrollar un fenómeno biopatológico o un evento clínico determinado. Estas expresiones son en el fondo indicadores probabilísticos de los resultados finales que se quieren estimar. De alguna forma, los modelos causales simulan la arquitectura de una red neuronal, donde las variables iniciales (*inputs*) interactúan causalmente para generar unos resultados finales (*outputs*) que son diferentes para cada individuo dadas las diferencias en las variables iniciales. Desvelar estos Biomarcadores Multiescala iniciales, es decir, estas exposiciones que interactúan para generar una respuesta, permitirá establecer mejores modelos predictores del comportamiento de una enfermedad. Reconociendo esta complejidad biológica se pretende establecer inferencias de causalidad para predecir la agresividad, la respuesta y el pronóstico más probables en un paciente dado con una expresión inicial *a priori* conocida. Estas expresiones iniciales de partida son los Biomarcadores Multiescala que pretendemos relacionar con las respuestas clínicas de interés a través de los modelos estimativos. El concepto multiescala se relaciona con las diferentes expresiones principales (genómica, proteómica, metabolómica, radiómica) que constituyen el elenco de posibles inferencias causales que son la base de la biodiversidad reconocida por la Medicina de Precisión (Figura 1).

Como ejemplo de relación de causalidad entre la imagen computacional y la estimación de eventos futuros podemos introducir ahora la Radiogenómica. Las diferencias genotípicas, los distintos perfiles genéticos y las posibles mutaciones originan diferencias de expresiones y comportamientos. Así, el color del iris tiene un determinante genético. Las características y propiedades internas de algunas alteraciones y lesiones pueden también considerarse como expresiones fenotípicas externas en los tumores y lesiones. Así, los diferentes hábitats que se observan en muchos tumores heterogéneos pueden identificarse mediante la agrupación de datos radiómicos y los modelados dinámicos analizados mediante imagen computacional. Estos parámetros de la apariencia de las lesiones derivados del análisis de imágenes serán biomarcadores de imagen (univariantes) o firmas nosológicas tisulares (multivariantes) cuando se relacionen con modificaciones concretas en su expresión biológica, en su respuesta a un tratamiento dado o en su evolución clínica. Así, se ha observado que ciertas características de la textura de un tumor, caracterizada por la variación espacial de sus niveles de gris en la lesión y captados a través de parámetros como su Entropía, Inercia, Energía, Correlación, Homogeneidad, Uniformidad y Fractales, se relacionan con la supervivencia general del paciente en algunos tipos de cáncer como el de endometrio, próstata y glioblastoma (2,8,9,12,13,14). Es decir, la apariencia de una

lesión es un predictor de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia general al momento del diagnóstico inicial. Es por ello evidente que estas variables radiómicas deberían considerarse para clasificar por probabilidad bayesiana las cohortes longitudinales de pacientes a las que se pretende administrar un fármaco cuya eficiencia queremos valorar. Sólo de esta forma puede evitarse el sesgo de probabilidad diferencial que interferiría en la estimación de inferencia causal (Figura 2).

construirse comparando si se produce un efecto cuando se realiza una intervención (un tratamiento, una exposición) frente a un grupo control en el que no se realiza esa intervención (aunque se pueda simular con un placebo). Los pacientes suelen distribuirse de forma aleatoria entre los dos grupos y los pacientes en los grupos no presentan diferencias en factores generales (como la edad o el género) que pudieran ser variables de confusión. En este sentido, el paradigma de estudio con mayor validez es el

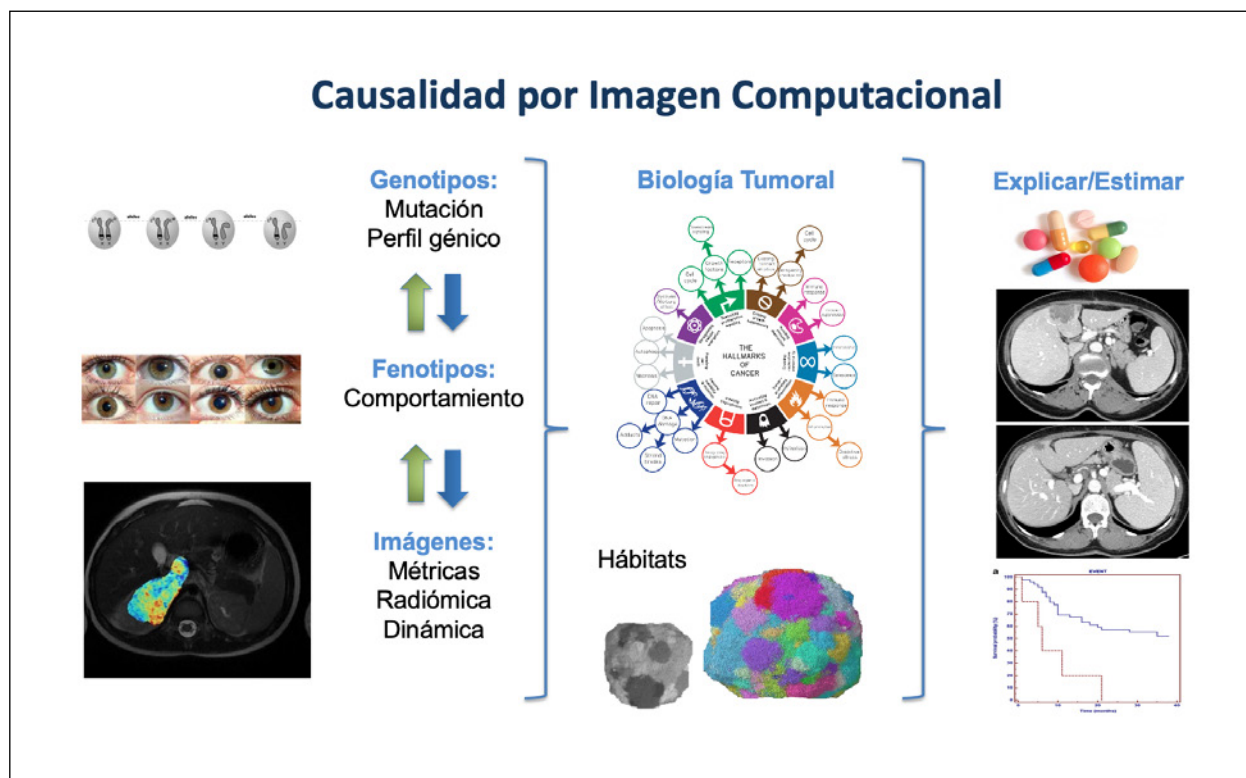


Figura 2. Relaciones entre genotipo, fenotipo, parámetros extraídos de las imágenes médicas, mecanismos o hitos (2017 LION Project), hábitats o nichos, y estimaciones o explicaciones (como la respuesta a un tratamiento o la supervivencia)

Como hemos mencionado, las inferencias causales implican con frecuencia la imbricación de diferentes variables iniciales explicativas. En los desarrollos con imagen computacionales se conoce como Firma Nosológica a la estimación multiparamétrica que incluye diversas métricas radiómicas para agruparlas en un único parámetro que se representa como la distribución espacial resuelta en heterogeneidad de una inferencia causal con un evento final. Para cada evento biopatológico o pronóstico se busca una firma nosológica extraída de las imágenes que prediga su ocurrencia (12-14).

#### EPIDEMIOLOGÍA EXPERIMENTAL Y MEDICINA DE PRECISIÓN

Los avances en medicina se han realizado generalmente a través de los estudios experimentales prospectivos. Estos Ensayos Clínicos intervienen modificando el devenir de la enfermedad y suelen

ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que los sujetos estudiados representan la población diana sobre la que se quiere conocer el efecto de causalidad de una intervención dada. Estos ensayos clínicos se construyen con un control muy alto de los datos que se adquieren, su homogeneidad y estandarización interna están verificadas, y su aceptación científica y nivel de evidencia es muy alto. Como desventaja, podemos señalar que la población incluida en estos ensayos presenta un tamaño muestral limitado, la duración del estudio está acotada en el tiempo, sus criterios de inclusión son muy restrictivos con exclusión de comorbilidades, y tiene un sesgo alto de submuestreo de la población estudiada y presentan un alto coste económico y en recursos de personal involucrado (15).

Por contra, un estudio observacional sin intervención sobre datos del mundo real tiene la ventaja de construirse con un mayor muestreo poblacional, incluyendo grupos de población mayores y covariables de comorbilidad, con un menor coste

económico y de investigadores involucrados (Figura 3). Con estos estudios se pretende emular los ensayos de investigación incluyendo pacientes del mundo real y aprovechando la información disponible en las historias clínicas digitales (16). Aunque estos estudios tienen una menor aceptación científica, para extraer inferencias causales válidas debe controlarse adecuadamente la mayor heterogeneidad y minimizar la falta de estandarización en la calidad de los datos en origen. Por ejemplo, debemos normalizar las imágenes médicas dada su alta variabilidad en los protocolos de adquisición.

Los datos recogidos deben estratificarse como variables descriptoras de la población diana, variables predictoras (o de entrada) y variables de respuesta (o de salida) del modelo. Las variables recogidas deben constituirse en un Conjunto de Datos Básicos Mínimos para los objetivos que se hayan definido en el estudio, siguiendo criterios de evidencia científica. Deben emplearse los estándares que faciliten la extracción universal de datos de las historias clínicas (OMOP-CDM, *Common Data Model*), identificando y eliminando los elementos redundantes (18).

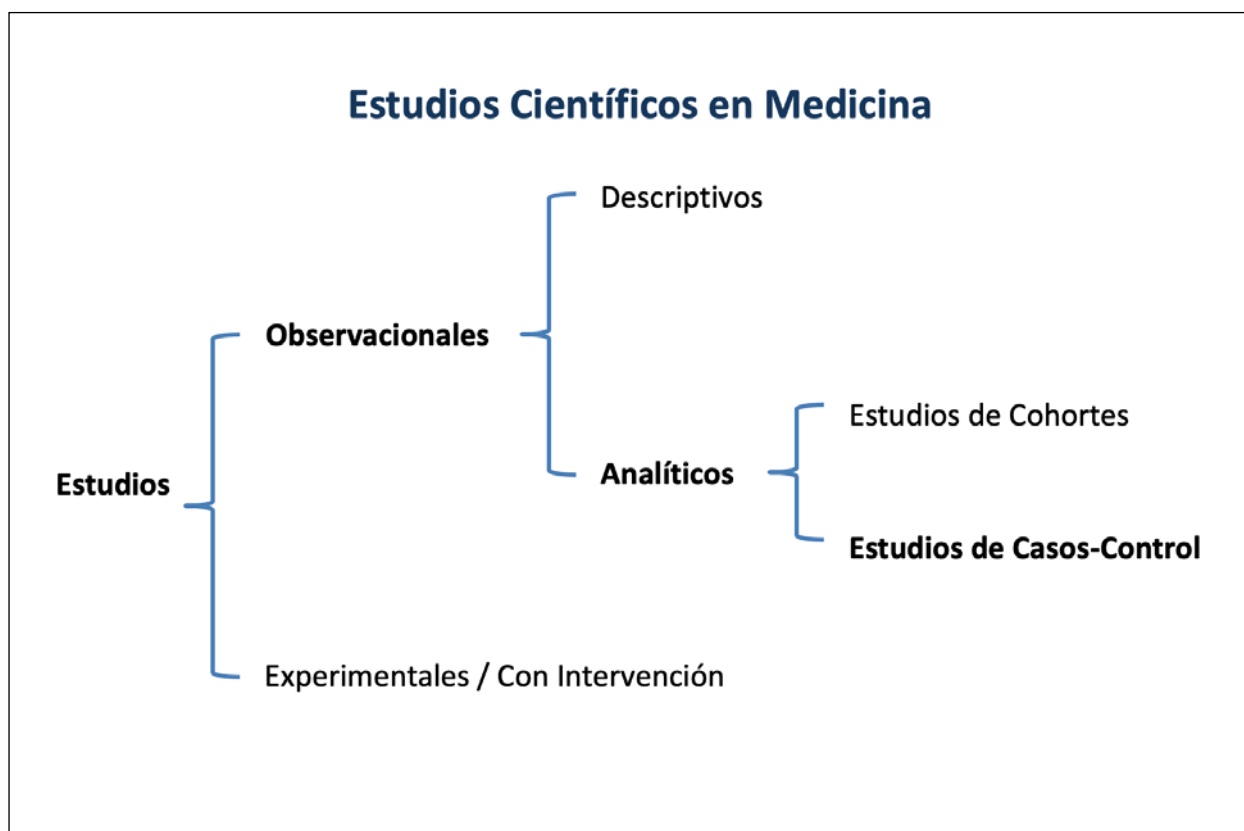


Figura 3. Principales modelos de investigación en Medicina. En este trabajo se desarrolla la inferencia de causalidad a partir de los estudios observacionales analíticos de casos-control.

#### EMULAR ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON DATOS DEL MUNDO REAL PARA INFERIR CAUSALIDAD

Para establecer razonablemente las relaciones de causalidad en los estudios observacionales deben tenerse en cuenta una serie de requisitos para emular la construcción de un estudio prospectivo (17). Así, deben definirse las variables que se van a recoger en la base de datos del estudio, con su descripción y relevancia. Debe analizarse la distribución y representatividad de la población diana que se quiere estudiar. Por otro lado, debe considerarse la minimización del número de variables a aquellas relevantes y eliminar las variables redundantes para evitar las asociaciones causales espurias.

Para garantizar una universalidad y reproducibilidad aceptable de los resultados debe calcularse inicialmente el tamaño muestral mínimo para evitar el sesgo del submuestreo. Debe también ajustarse la potencia estadística necesaria aumentando la fuerza de asociación con criterios más exigentes (tales como un  $p$ -valor  $< 0.005$  y el uso de las correcciones por FDR, *False Discovery Rate*) que eviten los sesgos de serendipia. Debe analizarse además la magnitud del efecto inducido, su relevancia y la coherencia con lo ya conocido, además de validar el resultado en otras series de casos tanto similares (validación interna) como diferentes (validación externa). De esta forma se emularán los diseños experimentales acotando el problema de la investigación con datos mediante un control de la selección y la evaluación de las variables (19, 20, 21).



Estos diseños observacionales analíticos con casos y controles deben seguir todavía más reglas para su aceptación como inferencia causal (1, 22, 23). Así, para poblar la base de datos que hemos definido con ese conjunto mínimos de datos relevantes deben seleccionarse los pacientes de una población diana con unos criterios de inclusión definidos durante el diseño del estudio. En concreto, debe establecerse si el reclutamiento está basado en la presencia de síntomas, en el resultado de pruebas de referencia, en la probabilidad de padecer una enfermedad o en la existencia de una enfermedad con unas características clínicas concretas basadas en estándares de referencia. Este reclutamiento de datos debe definirse si se realizará de forma consecutiva, en un centro o en varios, durante que periodo de tiempo y desde que entorno clínico de selección (primaria, especializada, referencia). También hay que definir en este momento los criterios de exclusión que se aplicarán para obtener una población final adecuada al estudio.

Es muy importante el control de las variables de confusión. Durante el diseño de la base de datos hay que definir las características sistemáticas que puedan influir en el resultado final y que se incluirán en la base de datos, tales como las diferencias epidemiológicas relevantes a la enfermedad, los diferentes fenotipos conocidos, los grados de expresión y los estadios de extensión de la enfermedad, los instantes temporales en los que se van a recoger los datos de cada paciente y los tratamientos que se recogen, incluyendo aquellos concomitantes. También es fundamental definir y justificar los patrones de referencia que van a emplearse, su descripción y su aceptación científica.

Para las variables más estructuradas relacionadas con los marcadores moleculares, genéticos y de imagen es fundamental definir de dónde, cómo y cuándo se obtuvieron los datos y sus instantes temporales. Debemos definir los biomarcadores que se extraerán de las imágenes como datos radiómicos. En definitiva, debe poder defenderse que la recogida de estos datos permitirá emular la recogida de datos de un proyecto o EECC prospectivo estándar. En este proceso debe tenerse un especial cuidado en la definición de las unidades, los puntos de corte y las categorías o grados de los clasificadores empleados, así como en la descripción de todos los tratamientos recibidos. También debe definirse el número, la capacitación y la experiencia de los observadores que manejan los datos, obtienen los biomarcadores e interpretan las variables poco estructuradas como las que sólo se recogen como texto libre en las historias clínicas. También debe hacerse constar si los lectores de las pruebas y del patrón de referencia conocían los resultados de las otras pruebas o los resultados clínicos finales a estimar; es decir, si el estudio es ciego.

En las inferencias de relación causa-efecto deben considerarse algunos de los criterios de causalidad de Bradford-Hill. De entre los más relevantes cabe resaltar que la relación inferida debe ser coherente (fiel a la biología y fisiopatología conocidas), potente y con gradiente (con magnitud y la dirección proporcionales), temporal (la causa precede al efecto y su curso evolutivo) y consistente (reproducible por diferentes investigadores y en diferentes entornos).

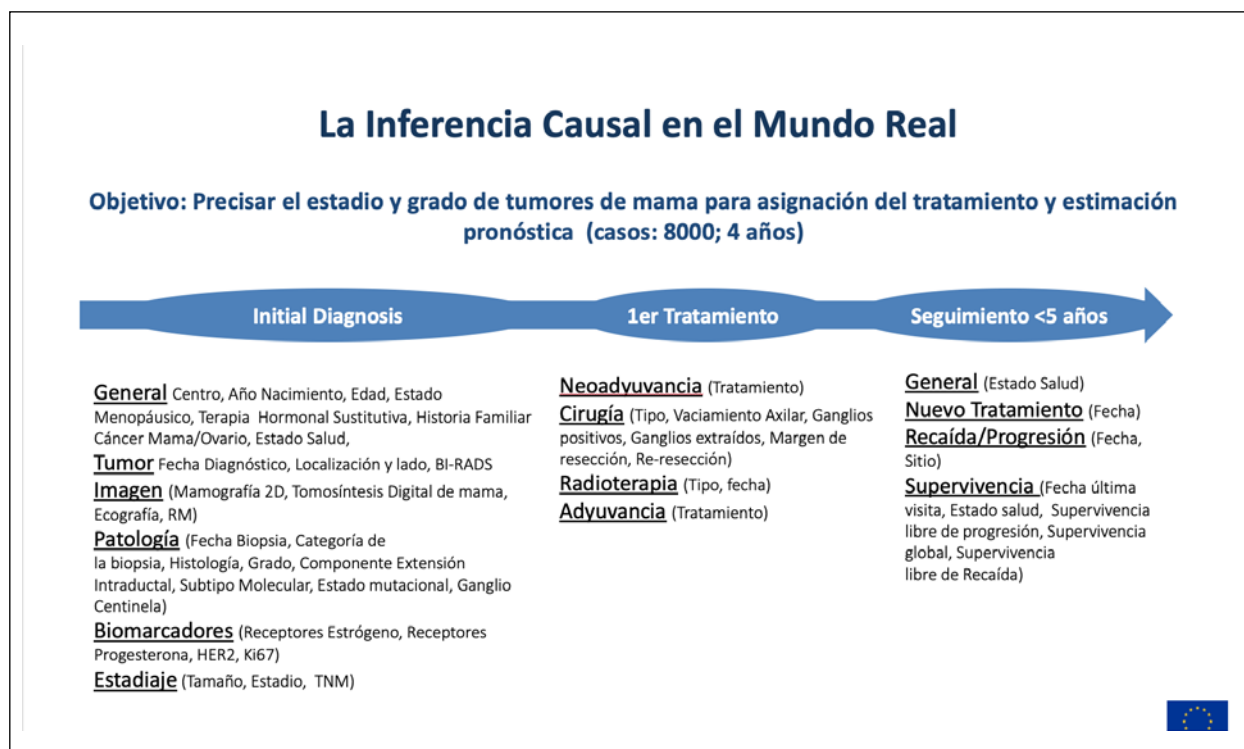


Figura 4. Diseño y Completitud de una base de datos relacionada por el diseño de modelos estimativos de eventos clínicos (nuevo tratamiento, recaída, progresión, supervivencia) en el cáncer de mama (Proyecto Chaimeleon).

Finalmente, deben seguirse las recomendaciones estructurales estandarizadas para las publicaciones con modelos diagnósticos, predictores y pronósticos. Para que los resultados sean reproducibles y generalizables se recomienda el uso de los estándares STARD (eficacia diagnóstica), STROBE (estudios observacionales) y TRIPOD (modelos predictivos multivariantes) (24).

Esta metodología es la que se está siguiendo en el proyecto europeo Chaimeleon (Horizon 2020 Research and Innovation Programme No. 952172) del que somos coordinadores. En este proyecto se está creando un repositorio pan-Europeo de imágenes médicas y datos clínicos asociados de pacientes con cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal como recurso abierto y en la nube. Este repositorio de datos debe servir para desarrollar herramientas de inteligencia artificial enfocadas a asistir en una mejor precisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos pacientes (Figura 4). Estas herramientas de inteligencia artificial afectarán tanto al tratamiento de datos (como la segmentación automática de lesiones o la armonización de las imágenes para normalizar en un marco de trabajo homogéneo) como a la inferencia de modelos explicativos de causalidad (por qué en un mismo tipo de tumor unas lesiones se comportan de forma diferente a otras) (25).

## CONCLUSIONES

El desarrollo de la salud digital, las historias clínicas electrónicas, los sistemas de almacenamiento masivo de imágenes y los biomarcadores de imagen han permitido a la radiología profundizar en el análisis de datos y la generación de inferencias causales. Así, la imagen computacional y la inteligencia artificial generan modelos predictores que integran datos clínicos, moleculares y de imagen. Estos modelos deben impactar en la asistencia a través de la evidencia obtenida del mundo real, entendida como el análisis de los datos generados en la práctica clínica habitual y su estudio con un diseño observacional longitudinal casos-control diseñado con un alto nivel de pragmatismo.

Estas investigaciones sobre datos, observacionales y longitudinales, permiten demostrar la existencia de relaciones y asociaciones entre una acción y un resultado, pero también avanzar en las inferencias de causalidad con un alto nivel de evidencia científica (26).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martí-Bonmatí L. La radiómica y los biomarcadores de imagen en los estudios clínicos observacionales con datos retrospectivos. *Anales RANM* 2019;136 (01):34-42.
2. Rodríguez-Ortega A, Alegre A, Lago V et al.

- Machine learning-based integration of prognostic magnetic resonance imaging biomarkers for myometrial invasion stratification in endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2021 (doi: 10.1002/jmri.27625). Epub ahead of print).
3. Cerdá Alberich L, Sangüesa Nebot C, Alberich-Bayarri A et al. A confidence habitats methodology in MR quantitative diffusion for the classification of neuroblastic tumors. *cancers (Basel)*. 2020;21;12(12):3858.
4. Ballester-Vallés C, Flores-Méndez J, Delgado-Moraleda J et al. Hepatic and pancreatic fat as imaging biomarkers of metabolic syndrome. *Radiologia*. 2020;62(2):122-130.
5. Mazón M, Vázquez Costa JF, Ten-Esteve A, Martí-Bonmatí L. Imaging biomarkers for the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases. The example of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci*. 2018;25(12):784.
6. Vázquez-Costa JF, Mazón M, Carreres-Polo J et al. Brain signal intensity changes as biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(2):262-271.
7. Alberich-Bayarri A, Hernández-Navarro R, Ruiz-Martínez E et al. Development of imaging biomarkers and generation of big data. *Radiol Med*. 2017;122(6):444-448.
8. Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol*. 2016;85(11):2119-2126.
9. Sanz-Requena R, Revert-Ventura A, Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G. Quantitative MR perfusion parameters related to survival time in high-grade gliomas. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3456-3465.
10. Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología*. 2012; 54(3):269-278.
11. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(Suppl 1):S144-50.
12. Juan-Albarracín J, Fuster-García E, Pérez-Girbés A et al. Glioblastoma: vascular habitats detected at preoperative DSW CE-perfusion MR imaging predict survival. *Radiology* 2018;287(3):944-954.
13. Fuster-García E, Juan-Albarracín J, García-Ferrando GA, Martí-Bonmatí L, Aparici-Robles F, García-Gómez JM. Improving the estimation of prognosis for glioblastoma patients by MR based hemodynamic tissue signatures. *NMR Biomed*. 2018;31(12):e4006.
14. Oltra-Sastre M, Fuster-García E, Juan-Albarracín J et al. Multi-parametric MR imaging biomarkers associated to clinical outcomes in gliomas: a systematic review. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(10):933-947.
15. Dubois RW. Is the real-world evidence or hypothesis: a tale of two retrospective studies. *J Comp Eff Res*. 2015;4:199-201
16. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. Real-World Evidence - what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297.

17. Hernán MA. Does water kill? A call for less casual causal inferences. *Ann Epidemiol.* 2016;26(10):674-680.
18. 2019 Tutorials – OMOP Common Data Model and Standardized Vocabularies <https://www.ohdsi.org/2019-tutorials-omop-common-data-model-and-standardized-vocabularies> (acceso 29 de abril de 2021).
19. McDevitt J, et al. Proposed CORE national Cancer Dataset: National Cancer Registry. National Cancer Registry; Ireland: 2013
20. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(2):199-210.
21. Veiga de Cabo J, Fuente Díez E, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med Segur Trb* (2008) V54.n210.
22. Von Elm E, et al. The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement. *Ann Int Med* 2007; 147:573-77
23. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol.* 2016; 183:758-64
24. <https://www.equator-network.org/> (acceso 29 de abril de 2021).
25. [www.chaimeleon.eu](http://www.chaimeleon.eu) (acceso 29 de abril de 2021).
26. Martí-Bonmatí L. Evidence levels in radiology: the insights into imaging approach. *Insights Imaging.* 2021; 12(1):45.

---

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L. Estimaciones de Causalidad con Imagen Médica en Oncología. *An RANM.* 2021;138(01): 16–23. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev02

---

# LINFOHISTICIOTOSIS HEMAFAGOCITICA DEL ADULTO (LHH). SÍNDROME Y ENFERMEDAD

## ADULT HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS. SYNDROME AND DISEASE

José María Fernández-Rañada y de la Gándara

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

### Palabras clave:

Hemafagocitosis;  
Etopósido;  
Linfomas T  
periféricos.

### Keywords:

Hemophagocytosis;  
Etoposide;  
Peripheral T-cell  
lymphoma.

### Resumen

La LHH es una enfermedad concreta y siempre un síndrome caracterizado por una excesiva activación inmune y datos clínicos y analíticos de hiperinflamación, que conduce a una supervivencia corta si se demora o no se aplica el tratamiento adecuado. Ha sido una entidad poco diagnosticada, cuya incidencia aparentemente ha aumentado en época reciente, quizá debido a su mayor reconocimiento. Los casos de base genética/familiar ocurren en la infancia por un trastorno heredado de una función citotóxica deficiente de las células T/NK. En el adulto la mayor parte de los pacientes disponen de causas predisponentes, tal como infección singularmente por virus Epstein-Barr, neoplasias más comúnmente por linfomas no Hodgkin de origen T, procesos autoinmunes y rara vez algunos pacientes son catalogados en este sentido como idiopáticos. El tratamiento se basa en la administración de la pauta LHH-94, propiciada por la Sociedad Histiocítica, requiriendo todos los casos de base genética la aplicación ulterior de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, lo que también es una opción terapéutica para los adultos con enfermedad resistente, progresiva o recidivante.

### Abstract

HLH is a specific disease and always a syndrome characterized by excessive immune activation and clinical and analytical data of hyperinflammation that leads to a short survival if the appropriate treatment is delayed or not applied. It has been a poorly diagnosed and its incidence has apparently increased in recent times, perhaps due to its greater recognition. Genetic /familial-based cases occur in childhood from an inherited disorder of a poor cytotoxic function of T / NK cells. In adults, the majority of patients have predisposing causes, such as Epstein Barr virus infection, neoplasms most commonly due to non-Hodgkin lymphoma of T origin, autoimmune processes, and rarely are some patients classified as idiopathic. Therapy is based on the administration of the LHH-94 treatment protocol, promoted by the Histiocytic Society. All cases with a genetic base require the subsequent application of an allogeneic transplantation of hematopoietic progenitors, which is also a therapeutic option for adults with disease resistant, progressive or recurrent.

### INTRODUCCIÓN

La linfohisticitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno raro y con frecuencia fatal, imputable a una marcada actividad inmune que conduce a una situación generalizada de hiperinflamación, tanto desde el punto de vista clínico como analítico y finalmente a un fracaso multiorgánico. La enfermedad puede observarse a cualquier edad aunque más comúnmente en niños menores de 1 año, puede ocurrir con carácter familiar o esporádico y pueden existir o no factores estimulantes, singularmente la infección, tanto en casos con predisposición genética como en pacientes esporádicos. En los últimos tiempos ha sido descrita un aumento en la incidencia de la LHH, cuya causa es

oscura y quizá pueda deberse a un incremento en el conocimiento de esta entidad y por tanto un mayor número de diagnósticos.

Tradicionalmente, los casos han sido clasificados como primarios o bien de carácter secundario (1). Las LHH primaria se debe a mutaciones genéticas que dificultan la función citotóxica de las células T y NK. Típicamente estos casos aparecen en la primera infancia y tienen con frecuencia carácter familiar. El modelo de herencia es autosómico recesivo. Múltiples mutaciones han sido involucradas en la etiología de esta afección, desde la identificación del gen de la perforina hace aproximadamente 20 años (2). Una variada sinonimia ha sido paralela al progresivo conocimiento de este síndrome desde su descripción original en 1934 (3). Estos problemas

### Autor para la correspondencia

José María Fernández-Rañada y de la Gándara  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: jmranada@yahoo.es



terminológicos han traducido sin duda el grado de confusión que ha existido durante mucho tiempo acerca de este proceso.

En la opinión de algunos autores más que de pacientes con LHH primaria o secundaria, debía de hablarse de enfermedad LHH para referirnos a pacientes con predisposición genética, identificándose mutaciones que afectan a la función citotóxica de las células CD8+ y NK y a otros enfermos con una asociación etiológica concreta como infección, enfermedad neoplásica, trastornos autoinmunes y algunos pacientes que padecen LHH con carácter idiopático. Por otro lado, existiría enfermedad LHH similar, muy bien ejemplificada por el síndrome de excesiva activación inmune e hiperinflamación que puede ocurrir en la sepsis y en otras circunstancias clínicas (4).

### DIAGNÓSTICO DE LA LHH. ASPECTOS GENERALES

Aunque no es el propósito de este artículo la descripción de la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la LHH en la infancia, se debe recalcar que muchos de nuestros conocimientos en el adulto provienen de lo aprendido en niños con esta afección (5,6).

Así pues como se observa en la Tabla 1 los criterios expuestos para el diagnóstico de la LHH fueron elaborados en pacientes pediátricos por la Sociedad Histiocítica en el 2004 y han sido también aplicados para la catalogación diagnóstica de pacientes adultos.

Tabla 1.- LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA  
Criterios diagnóstico LHH/04

#### 1.- Diagnóstico molecular de diferentes mutaciones

\* PRF1, UNC13D, STXBP2, Rab27a, STX11, SH2D1A, XIAP

#### 2.- Exigencia de 5 a 8 criterios

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
- Hemofagocitosis
- Ausencia o disminución de la actividad NK
- Hiperferritinemia
- Incremento del receptor IL-2 soluble

Lo mismo puede decirse con respecto a los avances terapéuticos, también basados en un protocolo de la Sociedad Histiocítica desarrollado en 1994 y modificado en el 2004 combinando etopósido y dexametasona en una pauta de 8 semanas de duración seguidas

tardía o inicialmente por la administración de ciclosporina A. Todos los casos de LHH de base genética son mortales no tratados y aunque el tratamiento basado en etopósido/dexametasona mejora las perspectivas de respuesta y supervivencia ni un solo caso ha sido curado sin la práctica de trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (7,8,9).

En el adulto, la mayoría de los pacientes con LHH son enfermedades con una etiología bien definida y básicamente asociados a factores predisponentes tal como infección, preferentemente por virus Epstein-Barr, neoplasia, comúnmente por linfoma no Hodgkin (LNH), singularmente de origen T/NK, trastornos reumatológicos como la artritis reumatoide juvenil, el lupus eritematoso diseminado, vasculitis, dermatomiositis, inmunodeficiencia o trastornos inflamatorios intestinales. En los últimos años, la LHH asociada a los trastornos autoinmunes citados, ha sido denominado síndrome de activación de los macrófagos (SAM) y esta entidad tiene unas connotaciones terapéuticas diferentes, omitiéndose la aplicación de etopósido. En algunos casos no es posible discernir un factor etiológico y estos pacientes son calificados como LHH de carácter idiopático.

Los factores predisponentes y provocadores de la excesiva activación inmune tanto en niños como en adultos que inducen a un empeoramiento de la función citotóxica de las células T y NK son frecuentemente infecciones bien virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias. Entre las infecciones virales cabe destacar por su incidencia el virus Epstein-Barr, citomegalovirus, otros virus herpes, el HIV y el parvovirus. Entre otros microorganismos implicados cabe citar las micobacterias y la leishmaniosis (10).

### DIAGNÓSTICO DE LA LHH EN EL ADULTO

Es esencial como en los casos pediátricos, un diagnóstico precoz. El diagnóstico es fundamentalmente un ejercicio clínico, y se basa en un conjunto de síntomas, signos, y datos de laboratorio, no existiendo ni un solo elemento patognomónico. Es un apoyo importante para el diagnóstico en el adulto los criterios emitidos por la Sociedad Histiocítica en el 2004 para los enfermos pediátricos. Se exige la presencia de al menos 5 de los 8 criterios emitidos, aunque no siempre estos están presentes al principio de la evolución. Ante un alto índice de sospecha, es totalmente recomendable el inicio del tratamiento dada la letalidad de la afección y el hecho bien reconocido de la posible ausencia de varios de los posibles criterios en la fase temprana de la LHH. Los 8 criterios citados son: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis, hiperferritinemia, trastornos de la función NK y niveles altos de CD25s. Existen otros muchos datos clínicos y analíticos adicionales, como hepatomegalia, transaminitis, coagulopatía, hipoalbuminemia, edema, rash, hiponatremia, y elevación del dímero-D. Es frecuente la participación del sistema nervioso central con trastornos muy variables, tal como signos

focales, convulsiones, ataxia, disartria y encefalopatía (11). La gran mayoría de pacientes con LHH y con sintomatología neurológica también tienen síntomas sistémicos, aunque la participación del sistema nervioso central en algunos pacientes es la única alteración demostrable. Las reactivaciones en el sistema nervioso central pueden ocurrir en el curso evolutivo de la LHH con independencia o no de las manifestaciones sistémicas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra alteraciones como pleocitosis e hiperproteínoorraquia. Existen casos atípicos como aquellos que pueden evolucionar con fallo hepático agudo único o acompañado por otras manifestaciones de hiperinflamación.

No existe una guía aceptada con carácter universal para el diagnóstico de la LHH en el adulto y básicamente su reconocimiento implica destreza clínica en la valoración de un complejo cuadro clínico-biológico. Conviene ser meticuloso en el análisis clínico para descartar las situaciones LHH similares especialmente la sepsis y algunas hemopatías malignas como LNH y leucemia aguda. Se debe de ser agresivo en la metodología diagnóstica para identificar los pacientes con septicemia y linfoma/leucemia practicando los estudios microbiológicos y las biopsias de médula ósea o ganglionares oportunas antes de comenzar un tratamiento que incluya esteroides y que puede desfigurar el cuadro clínico y el origen de la enfermedad. Además de las presentaciones sepsis-símiles hay que tener muy presente los cuadros de infección de otra naturaleza, el síndrome de activación de los macrófagos y las subyacente a etiología autoinmune, así como la LHH que se observa en el paciente inmunocomprometido tal como ocurre con los enfermos tratados con azatioprina y mercaptopurina por enfermedad inflamatoria intestinal y también los casos de LHH que modernamente se observan tras la aplicación de nuevas formas de inmunoterapia celular y anticuerpos biospecíficos que dan lugar a síndromes de hiperinflamación que exigen tratamiento.

Es necesario realizar algunos comentarios acerca de diversos parámetros diagnósticos. En primer lugar, resaltar que no hay ningún dato específico, que la sensibilidad de algunos parámetros es claramente variable y que no se debe demorar el tratamiento ante una sospecha clínica fundada, aun no observándose los 5 criterios mínimos exigidos por la Sociedad Histocítica en el 2004 (12).

La hemofagocitosis es habitualmente detectada en la médula ósea y eventualmente en otros tejidos, como el ganglio linfático. Puede faltar en etapas tempranas en la LHH y en absoluto excluye el diagnóstico. Por otro lado, la hemofagocitosis no es específica y puede observarse con cierta frecuencia en pacientes gravemente enfermos por distintas dolencias, tal como la sepsis.

Tampoco es específica la hiperferritinemia aunque los niveles muy altos por encima de 10.000 ng/ml son sugestivos de la LHH. No hay que olvidar que la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda y puede estar elevada en casos de

infección, inflamación, tumor y en pacientes con fallo hepático debido a necrosis de los hepatocitos con suelta de ferritina.

Un nivel normal de CD25s, prácticamente excluye el diagnóstico de LHH aunque no es un parámetro específico, ya que además de ser un marcador de la activación de las células T, esta también asociado a la proliferación presente en diversas neoplasias (13). Otros marcadores biológicos útiles para el diagnóstico son los niveles CXCL9 indicativo de la actividad del interferón-gamma o la IL18 sugestiva de actividad inflamatoria. El nivel de CD163s es un marcador de activación de los macrófagos que se observa elevado en la artritis reumatoide juvenil u otros trastornos autoinmunes. Desde el punto de vista etiológico de la LHH del adulto el esfuerzo diagnóstico debe de ser máximo ya que tiene connotaciones terapéuticas. En la Tabla 2 se presenta un esquema de enfoque diagnóstico.

Tabla 2.- LINFOHISTICIOTOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH). Enfoque diagnóstico

#### Historia clínica y Exploración física

Evaluación biológica y Patología

#### Pruebas genéticas, microbiológicas e inmunológicas

Técnicas de imagen

- Infección
- Neoplasia
- Trastorno autoinmune
- Base genética
- Idiopático

A continuación exponemos los casos observados de LHH en el Hospital Quirón Madrid de LHH en los últimos años.

#### CASO 1.-

Mujer de 38 años de edad que a las 21 semanas de su segundo embarazo presentó un cuadro de fiebre alta, malestar, artralgias, mialgias, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, transaminitis, aumento de los reactantes de fase aguda e infiltrados intersticiales pulmonares bilaterales, ingresando el 13/ Enero/20 siendo tratada con Ceftriaxona y Azitromicina. A las 48 horas mostró vómitos, diarreas, dolor abdominal, tendencia a la hipotensión, metrorragias, insuficiencia renal y progresión de la pancitopenia por lo que fue ingresada en UCI. Al día siguiente, tras administración de oxitocina, expulsa un feto muerto. Todos los estudios microbiológicos realizados fueron negativos exceptuando positi-

vidad de antígeno temprano para el virus Epstein-Barr. La evolución en UCI mostró rápida progresión de los infiltrados pulmonares y fracaso multiorgánico, incluyendo importante elevación de las transaminasas, coagulopatía, trombopenia severa y fracaso renal agudo. Preciso intubación y administración de noradrenalina. Los estudios de imagen evidenciaron importante derrame pericárdico, que requirió pericardiocentesis, derrame pleural bilateral y abundante líquido ascítico.

Ante la posibilidad, de un síndrome hemofagocítico, se practicaron estudios adicionales: el aspirado de médula ósea no mostró hallazgos relevantes, la biopsia de médula ósea documentó un síndrome hemofagocítico asociado a eritroblastopenia y el estudio inmunológico de los linfocitos en sangre periférica se objetivó un aumento de linfocitos T activados, disminución de linfocitos T citotóxicos, sin alteración en la expresión de las perforinas en las células NK. Otros datos fueron hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia que llegó a 22.000 ng/ml e hipofibrinogenemia. Fue tratado según el protocolo LHH 2004 con dexametasona y etopósido, con profilaxis antiinfecciosa con fluconazol, aciclovir y septrim forte. La terapia obtuvo tanto mejoría clínica como analítica, a pesar de neutropenia severa que requirió CSF-G. En este momento la PCR cuantitativa para Epstein-Barr fue positiva por lo que se asoció al tratamiento Rituximab e inmunoglobulinas iv. La paciente continuó con su mejoría y pocos días después el DNA virus Epstein-Barr era negativo. Se extubó a la paciente. Sin embargo, unos días más tarde mostró hemorragia vaginal importante y progresiva que obligó a trasfusión repetida y finalmente a histerectomía. Las complicaciones observadas fueron importante miopatía, necrosis distal por aminos administradas en la UCI a consecuencia del shock refractario y desnutrición.

Dado que la paciente padece una sordera sensorial de 6 años de evolución se realizó un estudio molecular de las mutaciones en probable relación con síndrome hemofagocítico sobre todo la STXBP2 que se asocia con sordera. Todos los resultados genéticos fueron negativos.

Con el diagnóstico de síndrome hemofagocítico en probable relación con infección VEB la enferma fue dada de alta en buen estado.

### **CASO 2.-**

Mujer de 23 años que comienza con faringitis, náuseas, ictericia progresiva y coluria el 28/Febrero/2020 por lo que fue ingresada, documentándose progresivamente hepatoesplenomegalia, transaminitis progresiva, bicitopenia, marcada hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia, con incremento de los reactantes de la fase aguda. La biopsia de médula ósea fue concordante con síndrome hemofagocítico. Todos los estudios microbiológicos realizados fueron negativos. No existían datos de enfermedad autoinmune, ni de otras patologías. La paciente

fue tratada exclusivamente con dexametasona, con descenso paulatino ulterior de este fármaco. Los estudios de un amplio panel de estudios genéticos fueron negativos.

La paciente fue dada de alta con el diagnóstico de síndrome hemofagocítico de carácter aparentemente idiopático y seguida ulteriormente en consulta sin complicaciones.

### **CASO 3.-**

Varón de 58 años diagnosticado en Sept/2013 por biopsia de médula ósea de LNH T periférico estadio IV-B con cariotipo complejo. Debutó con fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías paraórticas izquierdas, pancitopenia, infiltración de la médula ósea y del líquido cefalorraquídeo. Los estudios analíticos mostraron hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, y disminución parcial de expresión de la perforina en las células NK, a los que se unió posteriormente signos de hemofagocitosis en la médula ósea. Todos estos datos sugirieron el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica. Por ello, se administró el protocolo LHH-04 combinando dexametasona, etopósido, y ciclosporina, y aplicándose ulteriormente inmunoglobulinas y fibrinógeno por vía intravenosa a causa de inmunodeficiencia e hipofibrinogenemia respectivamente. Una vez obtenido el diagnóstico de linfoma T periférico por biopsia de médula ósea se sustituyó la pauta LHH-04 por quimioterapia combinada tipo ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, etopósido, prednisona (CHOEP), aplicándose un total de 5 ciclos y obteniéndose la remisión completa sistémica, pero persistiendo enfermedad en líquido cefalorraquídeo. Por ello, como segunda línea se aplicó la combinación metotrexate/arabinosido de citosina a dosis altas. A pesar de los esfuerzos terapéuticos el 28/Feb/2014 se evidenció progresión de la enfermedad con afectación poliadenopática y de otros tejidos. La recidiva fue confirmada histológicamente como linfoma T periférico no especificado. Otras líneas de quimioterapia aplicadas ulteriormente no fueron efectivos y la evolución fue rápida y desfavorable. El diagnóstico fue de síndrome hemofagocítico en relación a linfoma no Hodgkin T periférico.

### **CASO 4.-**

Mujer de 82 años de edad diagnosticada en Mayo/2012 de Leucemia linfática crónica estadio I de Rai. En Oct/2014 fue catalogada de estadio II-de Rai y sometida a una primera línea de tratamiento con Clorambucil y Obinutuzumab. Ante el fracaso terapéutico, se sometió posteriormente a Bendamustina-Rituximab con ausencia de respuesta y como tercera línea a Ibrutinib obteniendo remisión parcial. En esta época mostró un cuadro de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos caliente. A lo largo del 2016 manteniéndose la respuesta al Ibrutinib la enferma desarrolló deterioro del estado general, detectándose por PET-TAC imágenes tumorales en varias

localizaciones (pulmón, hígado, tiroides, suprarrenales, hueso y probablemente en médula ósea). El 2/ Enero/2017 la paciente ingresa por fiebre, pancitopenia progresiva, cuadro hemolítico, hiponatremia, hallazgos compatibles con síndrome hemofagocítico en la médula ósea y evidencia en PET-TAC de enfermedad multimetastásica. Se hace el diagnóstico de síndrome hemofagocítico y posible tumor asociado. Simultáneamente, se inicia terapia con dexametasona y etopósido consiguiéndose una respuesta parcial y temporal, con empeoramiento ulterior durante la administración de ciclosporina llegando la ferritina 97.000 ng/ml y documentándose posteriormente infección por citomegalovirus, fracaso multiorgánico y estatus epiléptico, con fallecimiento rápido de la paciente.

En síntesis, el diagnóstico fue de leucemia linfática crónica B, anemia hemolítica adquirida autoinmune, posible tumor metastásico no documentado, citomegalovirus, y síndrome hemofagocítico asociado, con respuesta transitoria al tratamiento y evolución rápidamente fatal.

#### TRATAMIENTO DE LA LHH EN EL ADULTO

La mayor experiencia terapéutica deviene del ámbito periatrico. En el protocolo auspiciado por la Sociedad Histiocítica conocida como LHH-94 y basado en la combinación de etopósido y dexametasona con la adición posterior de ciclosporina A y metotrexate intratecal, se obtuvo un cambio importante en el pronóstico de la LHH infantil. Una enfermedad inexorablemente fatal en 1-2 meses aproximadamente se convirtió en un síndrome que mostraba frecuentes respuestas al tratamiento citado y que seguido de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ofrecía una supervivencia del 54% a los 5 años (14). El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se indican en todos los casos de LHH con base genética, historia familiar o enfermedad resistente o recidivante. Un protocolo ulterior, también de la Sociedad Histiocítica, conocida también como LHH-04 caracterizado por la administración inicial de ciclosporina A a la pauta clásica etopósido/dexametasona y aplicación combinada de metotrexate intratecal y prednisona, obtuvo resultados similares, sin apreciarse claras diferencias (15). El enfoque terapéutico y el protocolo LHH-94 se observan en las tablas 3 y 4 respectivamente. Así como la mayoría de los casos LHH primarios o de base genética/familiar, ocurren en la infancia, la mayoría de los casos en adultos son secundarios, no existiendo una base genética aunque sí frecuentemente se asocian a procesos inductores tal como infección, neoplasias, enfermedades reumatológicas, y siendo minoritario el número de pacientes que son catalogados como idiopáticos, es decir no asociados a un proceso definido. No existen guías de tratamiento para el manejo de la LHH del adulto y forzosamente la actitud terapéutica se basa en la experiencia obtenida en pediatría. Por ello, la terapia frecuentemente en los pacientes adultos hasta cierto punto ha de ser personalizada (16,17).

Tabla 3.- LINFOHISTICIOTIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH). Enfoque terapéutico

#### Historia clínica y Exploración física

Evaluación biológica y Patología

#### Pruebas genéticas, microbiológicas e inmunológicas

Técnicas de imagen

- Infección	Tto específico. Protocolo HLH-94. ± TPH
- Neoplasia	Tto específico. Protocolo HLH-94. ± TPH
- Trastorno autoinmune	Tto específico. Esteroides
- Base genética	Protocolo HLH-94 TPH*
- Idiopático	Protocolo HLH-94 ±TPH

TPH\*: Trasplante Progenitores Hematopoyéticos

Tabla 4.- LINFOHISTICIOTIS HEMOFAGOCÍTICA Protocolo LHH-94

#### Inducción:

DEXA 10 mgr/m<sup>2</sup>/día con descenso ulterior durante 8 semanas

ETOPÓSIDO 150 mg/m<sup>2</sup>/iv bisemanal 2 semanas. Luego semanal hasta 8

CyA a las 2 semanas del comienzo del tratamiento a la dosis de (3 mg/kg/oral/12 h)

Buscar niveles próximos a 200 µg/l

#### Mantenimiento:

Pulsos con dexametasona cada 15 días durante 3 días (dosis 10 mg/m<sup>2</sup>/día)

Seguir hasta TPH si indicación



En principio, en la LHH del adulto si se asocia una causa predisponente como infección, neoplasia o trastorno autoinmune, el factor etiológico existente hay que tenerlo en cuenta desde el punto de vista terapéutico. Si como es relativamente común en el adulto la LHH se asocia a linfoma no Hodgkin, frecuentemente T periférico el tratamiento debe de incluir primariamente la terapia anti-linfoma, comúnmente la quimioterapia conocida como CHOP o preferiblemente añadiendo etopósido a esta combinación, régimen conocido como CHOEP. En ausencia de una rápida respuesta en cuestión de días se debe de añadir tratamiento inmunosupresor concomitante con el esquema LHH-94, basado en etopósido/dexametasona. La terapia debe de aplicarse con olvido de las cifras hemoperiféricas y añadiendo terapia de soporte que incluye la administración de trasfusiones, profilaxis antiinfecciosa y factores de crecimiento. La función básica de la adición de etopósido no es solo lograr una inmunosupresión profunda, sino quizá más importante conseguir una marcada linfodepleción. En caso de disfunción hepática y de fracaso renal es recomendable la disminución de la dosis de este fármaco, con ulterior ascenso si la función hepática y renal mejoran. El etopósido se une a la albúmina. En la LHH es común la marcada hipoalbuminemia con exceso de etopósido libre y por tanto potenciación clínica del mismo. A efectos prácticos no se corrige la dosis con arreglo a la albuminemia. La dexametasona contribuye a la obtención de inmunosupresión y reducción del marcado componente inflamatorio. Dependiendo de la etiología de la LHH del adulto, si no se obtiene respuesta adecuada de manera rápida al tratamiento de primera línea y la causa predisponente es una neoplasia tal como linfoma, leucemia aguda, o mielodisplasia puede estar indicada la práctica de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos si se dispone del donante apropiado. El donante ideal es un hermano HLA idéntico. En caso de búsqueda de un donante familiar es imprescindible la práctica de un estudio de mutaciones genéticas antes de aceptar al hermano como donante. Puede utilizarse un hermano en caso de ser portador heterocigoto de una mutación genética relacionada con la función citotóxica. Si no existe la opción de un hermano HLA idéntico, debe de iniciarse la búsqueda de un donante no emparentado HLA idéntico o con una sola diferencia antigénica. En su ausencia un haplotrasplante o el uso de cordón umbilical pueden estar justificados. El momento ideal para la realización del trasplante no es en el seno de enfermedad muy activa con muy evidente hiperinflamación ya que en este supuesto la práctica del trasplante conllevaría más clínica hiperinflamatoria por mayor hipercitoquinemia y mayor tasa de enfermedad injerto contra huésped. En estos pacientes se debería intentar una terapia puente hasta el trasplante, tal como el empleo de alemtuzumab, un antiCD52 que provoca intensa linfodeplección. Los resultados clínicos obtenidos por el trasplante de progenitores hematopoyéticos cuando en lugar del acondicionamiento mieloablatoivo se han utilizado los regímenes de intensidad reducida, han sido mejores.

Los pacientes catalogados como síndrome de activación macrófagica habitualmente con procesos autoinmunes de base tal como artritis reumatoide juvenil o lupus eritematoso sistémico, se tratan exclusivamente con esteroides, omitiendo el etopósido. En caso de respuesta inadecuada se debe de intensificar el régimen inmunosupresor específico para el proceso de base. Debe de recordarse el carácter mutagénico del etopósido.

Recientemente ha sido aprobado por la FDA un anticuerpo monoclonal IgG 1 que inhibe el interferón gamma tanto para los pacientes pediátricos como para los adultos con LHH resistente, recidivante, progresiva o en los intolerantes a la terapia convencional. La aprobación ha incluido a los pacientes adultos a pesar de la inexistencia de datos clínicos. Por ello parece juicioso que este monoclonal, emapalumab, no sustituya en el adulto a la terapia estándar de primera línea (18).

Los pacientes que no responden al régimen inicial LHH 94, que suponen al menos un 30% del total pueden optar un tratamiento de segunda línea tal como globulina antitumoral, (inhibidor de la vía JAK) ruxolitinib (19), (anti-rIL1) anakinra y la pauta DEP que incluya la doxorubicina liposomal combinada al etopósido y prednisona.

En síntesis, a pesar de los tratamientos aplicados la mortalidad precoz de la LHH del adulto es alta llegando a cifras cercanas del 50% y aún mayores cerca del 70% cuando se trata de casos asociados de procesos neoplásicos. A la vista de estas cifras, es evidente la necesidad de mejorar la precocidad en el diagnóstico, así como las perspectivas terapéuticas en estos enfermos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tong QJ, Godbole MM, Biniwale N, Jamshed S. An elusive diagnosis: case reports of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and review of current literature. *Cureus*. 2019; 11(4): e4548.
2. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical presentations and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 7(3): 824-832.
3. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015; 125: 2908-2914.
4. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrejczak W. Similar but not the same: differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 114: 1-12.
5. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(11): e27929.
6. Gurunathan A, Boucher AA, Mark M, et al. Limitations of HLH-2004 criteria in distinguishing malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27400.

7. Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011; 118(17): 4577-4584.
8. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 6(5): 1508-1517.
9. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017; 130(25): 2728-2738.
10. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01902>
11. Horne AC, Wickström R, Jordan MB, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19: e3.
12. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016; 30(6): 411-420.
13. Hayden A, Lin M, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood adv*. 2017; 1(26): 2529-2534.
14. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2018; 182(2): 185-199.
15. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(1): 54-58.
16. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017; 123: 3229-3240.
17. La Rosée P, Horne AC, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019; 133(23): 2465-2477.
18. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019; 134(21): 1783-1786.
19. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6(12): e630-e637.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Rañada y de la Gándara JM. Linfohistiocitosis hemofagocítica del adulto (LHH). Síndrome y enfermedad. *An RANM*. 2021;138(01): 24-30. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev03

## REVISIÓN

# ESPLENECTOMÍA Y SEPSIS

## SPLENECTOMY AND SEPSIS

*José Antonio Rodríguez Montes**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía General**Catedrático de Cirugía. Profesor Emérito de la UAM***Palabras clave:**Bazo;  
Esplenectomía;  
Sepsis;  
Sepsis fulminante  
post-esplenectomía.**Keywords:**Spleen;  
Splenectomy;  
Infection;  
Overwhelming  
post-splenectomy  
infection.**Resumen**

Existe consenso general en aceptar que la cirugía esplénica puede estar asociada con una significativa morbilidad y mortalidad que aparecen por una interrelación de circunstancias. Las complicaciones más comunes de la esplenectomía son de naturaleza infecciosa, con una frecuencia de hasta el 40 %; entre las infecciones, en un 5-7% de los casos puede presentarse el denominado síndrome de sepsis post-esplenectomía, motivado por la pérdida de las funciones inmunológicas del bazo.

En este artículo se exponen, junto con una básica descripción de la estructura y funciones del bazo, los aspectos más relevantes y las medidas preventivas de esta grave secuela post-esplenectomía.

**Abstract**

There is general consensus in accepting that splenic surgery may be associated with significant morbidity and mortality that appears due to an interrelation of circumstances. The most common complications of splenectomy are infectious nature with an incidence of up to 40%; among infections, in 5-7% of cases may occur the so-called overwhelming postsplenectomy infection, motivated by the loss of immune functions of the spleen.

In this paper, together with a basic description of the structure and functions of the spleen, the most relevant aspects and preventive measures of this serious postsplenectomy sequel are exposed.

**INTRODUCCIÓN**

A partir de la década de los 70 del siglo pasado, el número de esplenectomías se ha incrementado a nivel mundial llegando al doble de las realizadas en los años anteriores (en EEUU más de 30.000 esplenectomías por año). Las razones que justifican la mayor frecuencia de esplenectomía son, a juicio de Seufert y Mitrou (1), las siguientes: a) la creciente popularidad de la gastrectomía con esplenectomía como operación rutinaria en pacientes con cáncer gástrico; b) el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas y procedimientos en el área quirúrgica próxima al bazo; c) el mayor número de accidentes de tráfico, y d) la ampliación del espectro de indicaciones.

La esplenectomía es considerada un procedimiento inevitable en traumatismos del órgano, en ciertas patologías hematológicas y por finalidad diagnóstica (2). Globalmente, la incidencia de esplenectomía es casi 6,4-7,1 por 100.000 personas y año, siendo las indicaciones más comunes por traumatismo (25%) y enfermedades hematológicas (25%) (3). Aunque los traumatismos abdominales con rotura del bazo, hemoperitoneo e inestabilidad

hemodinámica habitualmente terminan en esplenectomía (4), el desarrollo de métodos alternativos a la esplenectomía por trauma y otras patologías (quiste hidatídico esplénico, por ejemplo) han disminuido su frecuencia (5). Las principales indicaciones de esplenectomía en las enfermedades hematológicas incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, anemia drepanocítica, talasemia y esferocitosis hereditaria (6).

Existe consenso general en admitir que la cirugía esplénica puede estar ligada con una significativa morbilidad y mortalidad. Las complicaciones y secuelas aparecen por una interrelación de circunstancias, como los factores técnicos, la patología por la que la esplenectomía se realiza, los procedimientos quirúrgicos asociados y las posibles lesiones acompañantes (Tabla 1). En la mayoría de los pacientes, las complicaciones se producen durante el curso de la esplenectomía y, por lo tanto, podrían ser prevenidas en el quirófano. El conocimiento preciso de las relaciones anatómicas del bazo con otras estructuras, combinado con una técnica quirúrgica meticulosa, disminuirían la morbilidad y mortalidad derivadas de la cirugía esplénica. Un gran porcentaje de operaciones son, en la actualidad, electivas (laparotomía convencional

**Autor para la correspondencia**

José Antonio Rodríguez Montes

Dpto de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

C/ Arzobispo Morcillo, 4 · 28029 Madrid

Tlf.: +34 914 975 494 | E-Mail: ja.rodriguezmontes@uam.es

Tabla 1.- Complicaciones de la esplenectomía (\*)

RESPIRATORIAS (20-40%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Atelectasia</li> <li>- Neumonía</li> </ul>
HEMORRAGIA
ABSCESO SUBFRÉNICO (5%)
LESIONES DE ESTRUCTURAS ADYACENTES (1-3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístula pancreática</li> <li>- Fístula gástrica</li> <li>- Pancreatitis</li> </ul>
TROMBOCITOSIS Y TROMBOSIS
FIEBRE INEXPLICADA POST-ESPLENECTOMÍA
SEPSIS POST-ESPLENECTOMÍA

(\*)Tomada de Rodríguez Montes, JA (5)

o por vía laparoscópica programadas) o pueden ser evitadas del todo (esplenectomía incidental). El hecho de que la esplenectomía se haya convertido hoy en día en un procedimiento relativamente electivo, obviamente, exige al cirujano la máxima precaución en evitar las complicaciones.

Las complicaciones más comunes de la esplenectomía son de naturaleza infecciosa, se suelen iniciar en el postoperatorio, con una frecuencia de hasta el 40 % (7). El riesgo de infección, aunque se inicia en el postoperatorio inmediato y en los dos primeros años posteriores a la exéresis del bazo, persiste toda la vida; entre las infecciones, en un 5% a 7% de los casos puede presentarse el denominado *síndrome de sepsis grave postesplenectomía*.

#### ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL BAZO

El bazo es un órgano vascular intraperitoneal de 10-12 cm de longitud y de 150-200 g de peso, que está estructurado en tres áreas diferenciadas: la pulpa roja, la pulpa blanca y la zona marginal entre ambas, que le permiten realizar importantes funciones hematológicas e inmunológicas. Está rodeado por una cápsula de tejido conectivo denso de la que surgen septos denominados trabéculas que se extienden en el parénquima esplénico. Además de la cápsula y de las trabéculas, los elementos esenciales del bazo incluyen las células

libres: linfocitos, macrófagos, y eventualmente componentes formes de la sangre. La pulpa blanca (25% del volumen esplénico total) es básicamente linfocítica y está formada principalmente por vainas linfáticas periarteriolas (dominantes de células T) y por nódulos linfáticos (células B). Las vainas se dilatan en ciertas zonas y forman los *corpúsculos de Malpigio*. La pulpa roja (75% restante del volumen esplénico) incluye los senos venosos, los cordones de Billroth y los macrófagos perisinusoidales. La zona marginal filtra los patógenos sanguíneos y los muestra a los linfocitos de la pulpa blanca. La rica vascularización del bazo es una relevante característica anatómica, puesto que para un peso aproximado del parénquima de unos 100 g le corresponde un flujo arterial de 300 ml/min, es decir, en torno al 6% del gasto cardiaco por minuto (300 ml vs. 5000 ml, respectivamente) (8). Desde una perspectiva microscópica, el bazo puede considerarse el principal órgano del sistema fagocítico-mononuclear, estimándose que más de la mitad de sus 140 billones de células son de origen monocitario, y también como el principal órgano linfoide periférico (9), el cual representa el 25% de la masa linfoide total.

Desde el punto de vista práctico, las funciones básicas del bazo se pueden agrupar en cuatro tipos: 1) Filtración de partículas anormales; 2) Hemopoiesis; 3) Almacenamiento de sangre, y 4) Mediación en la respuesta inmune (producción de opsoninas, properdina, complemento). Se consideran esenciales las funciones de filtro de partículas extrañas y las inmunitarias.

En la etapa fetal, desarrolla como órgano hemopoyético todas las líneas celulares sanguíneas (10); incluso durante la vida adulta y como respuesta a diversas situaciones patológicas puede reasumir esa función hematopoyética (metaplasia mieloide). Es también un importante productor de linfocitos originados principalmente en la pulpa blanca, desde donde pueden pasar hacia la pulpa roja para después salir del bazo por vía venosa; de igual forma los linfocitos T sensibilizados localmente a diversos antígenos pueden alcanzar la circulación sistémica. Una función importante de este órgano es la eliminación de elementos hemáticos envejecidos (hemocateresis) mediante la fagocitosis de esos elementos que quedan retenidos en la trama filtrante, previo reconocimiento y exclusión de los todavía útiles; además, la destrucción de los eritrocitos inservibles implica reciclar el hierro de la hemoglobina, el cual, una vez fagocitado el eritrocito puede unirse a la ferritina en el interior del macrófago y ser utilizado para la síntesis de nueva hemoglobina una vez transportado a la médula ósea.

El bazo tiene una gran capacidad fagocitaria, interviniendo en los procesos de defensa del organismo cuando aparecen gérmenes en la circulación sanguínea; es capaz de segregar un factor humoral de gran importancia que actúa sobre la médula ósea induciéndola a liberar más monocitos. También podría intervenir en el proceso de capacitación de los leucocitos eosinófilos, ya que al parecer, éstos, una vez liberados por la médula ósea, acceden al

bazo para completar su maduración. También se ha comprobado la capacidad del bazo para producir noradrenalina, aunque aún no está claro el significado funcional de este hecho (11). Las células B y T "pool" de linfocitos recirculantes penetran en el bazo y siguen caminos específicos; después de circular por el sistema arterial, llegan a la pulpa roja a través de los vasos penicíleos, desde los cordones de Billroth migran hacia la zona marginal de la pulpa blanca y penetran en las vainas linfocitarias periarteriolas. Los linfocitos T permanecen varias horas en las partes más internas de la vaina linfocitaria; los linfocitos B colonizan los corpúsculos de Malpigio y las zonas más externas de la vaina, pudiendo permanecer allí largo tiempo. Otro aspecto destacable de las funciones esplénicas es la capacidad para actuar como reservorio de plaquetas, habiéndose demostrado que la tasa de aclaramiento por gramo de tejido supera a la del pulmón, hígado, médula ósea y otros órganos reticulo-endoteliales (11).

Otra función importante del bazo es la producción de anticuerpos. Partículas extrañas circulantes en la sangre pueden promover una fuerte respuesta inmune en esta víscera. El antígeno es atrapado por la trama reticular de la pulpa roja y blanca y llevado a contactar con las células B y T, contacto que está mediado por el sistema macrofágico de la zona marginal, que engloba el antígeno y lo transporta a las zonas B y T de la pulpa blanca. En el sistema macrofágico hay que destacar a las "células presentadoras de antígeno" (CPA), que fijan el antígeno a su superficie y lo conducen a tomar contacto con los linfocitos. En la zona T las CPA también se conocen como células interdigitantes, que, además de transportar antígeno, poseen un factor en la membrana que induce el acúmulo de los linfocitos T, lo que favorece el contacto rápido de esas células con los antígenos presentados y su posterior activación con la subsiguiente liberación de citocinas y otros factores citotóxicos (11).

En la respuesta inmune primaria de tipo humoral, los plasmoblastos (células ya productoras de anticuerpos) aparecen primero en el interior de las vainas linfoides periarteriales y al mismo tiempo se multiplican y segregan inmunoglobulinas mientras se desplazan hacia los límites externos de las vainas (zona marginal) y finalmente aparecen en la pulpa roja como células plasmáticas maduras. Durante la respuesta humoral secundaria, predomina la formación de centros germinales en los folículos esplénicos, los cuales añaden anticuerpos al sistema y aumentan el número de células de memoria.

Las funciones esplénicas se modifican con la edad. El mecanismo de defensa inadecuado contra las bacterias encapsuladas durante los primeros y últimos años de vida es consecuencia de un proceso natural que ocurre durante las dos primeras décadas de la vida e involucra a la maduración celular esplénica. La concentración de folículos disminuye a medida que el individuo envejece, particularmente a partir de la tercera década, hasta que son atróficos en la octava década de la vida, lo que indica que la función inmunológica del bazo se deteriora con la edad (12).

## CONSECUENCIAS DE LA ESPLENECTOMÍA

Aunque el bazo no es una víscera esencial para la vida, su exéresis puede tener consecuencias nocivas, como una menor resistencia a infecciones sistémicas y una más fácil diseminación por vía hemática de agentes bacterianos; no obstante, es habitual que tras su ablación las funciones esplénicas puedan ser asumidas por otros órganos linfoides y por la médula ósea. Hasta 1952, cuando King y Schumacker comunicaron sepsis grave en cinco niños esplenectomizados por anemia hemolítica congénita (13), el bazo era considerado un órgano innecesario y la anesplenía se tenía como condición segura, a pesar de que ya en 1919, Morris y Bullock (14) informaron que la exéresis parcial o total del bazo se asociaba con mayor riesgo de infección; riesgo demostrado en la actualidad (13 - 16).

Los factores responsables de la mayor incidencia de infección y mayor propensión a la gravedad después de la exéresis del bazo incluyen insuficiente función de filtro opsonizante del bazo, retraso y deterioro de la producción de inmunoglobulina IgM, carencia de macrófagos esplénicos y mínima producción de tuftsin (3), proteína, llamada así por haber sido descubierta en la Universidad de Tufts (EEUU), que estimula las propiedades bactericidas y fagocíticas de los neutrófilos. Sin embargo, el sistema del complemento permanece sin cambios, como los niveles de los componentes del complemento sérico C3 y C4, y los de transferrina no fluctúan (17).

Además, la abolición de la vía colinérgica y antiinflamatoria subsiguiente a la esplenectomía puede contribuir a la mayor propensión de sepsis grave, aunque una asociación directa no se ha demostrado (6).

La esplenectomía puede ser seguida inmediatamente por trombosis reactiva y leucocitosis. La primera, se resuelve en general en 6-12 meses, mientras que la segunda puede persistir durante muchos años después de la exéresis del bazo (18).

La leucocitosis es predominantemente impulsada por granulocitos, ya que niveles elevados de neutrófilos generalmente se aprecian después de la esplenectomía (19). Junto con la calidad de los eritrocitos, las proporciones de cohortes de linfocitos también se alteran. Aunque el total de linfocitos permanece intacto, 150 días después de la esplenectomía se observa un significativo descenso en las células B de memoria y cambios en las proporciones de células B (20), hechos que actúan como una particular predisposición para las infecciones causadas por bacterias encapsuladas (polisacáridos) y es responsable de la menor respuesta inmunológica a las vacunas de polisacáridos (21, 22). Por estas modificaciones hematológicas e inmunológicas, los sujetos anesplénicos están predispuestos a distintas infecciones por bacterias encapsuladas, bacterias Gram negativas, parásitos intraeritrocitarios, protozoos y virus (Tabla 2).



Tabla 2.- Microorganismos implicados en la sepsis post-esplenectomía

MÁS FRECUENTES:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (serotipos 6, 14, 18, 19 y 23), <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, <i>Neisseria meningitidis</i>.</li> <li>- <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i> y <i>Capnocytophaga canimorsus</i> (Bacilo DF-2)</li> </ul>
MENOS COMUNES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Estreptococos</i> (grupos A, y B), <i>Enterococos</i>, <i>Bacteroides</i> spp, <i>Salmonella</i>, <i>Flavobacterium</i> y <i>Bartonella</i> spp.</li> <li>- Parásitos y bacterias intraeritrocitarios: <i>Plasmodium</i>, <i>Ehrlichia</i>, <i>Babesia</i> spp. Los virus están implicados en algunos casos</li> </ul>

#### SEPSIS POST-ESPLENECTOMÍA

La principal secuela de la esplenectomía a largo plazo es la *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI), también conocida como síndrome de sepsis post-esplenectomía, el cual es definido como *un pródromo generalizado inespecífico similar a la gripe seguido de un rápido deterioro que conduce a un shock séptico fulminante en toda regla en las 24-48 horas posteriores a su inicio* (6,12). Aunque no existe un criterio de diagnóstico específico para la OPSI, la rápida identificación seguida de un gestión y tratamiento adecuados puede evitar un mayor deterioro y fatalidad (23). La prevalencia de OPSI después de esplenectomía oscila entre 0,1 y 0,5%, con una tasa de mortalidad superior al 50% (23) a pesar del tratamiento adecuado. La verdadera incidencia de OPSI varía según la fuente consultada, pero los datos más consistentes muestran una frecuencia de "infección bacteriana grave después de la esplenectomía" en torno al 0,23% (24).

El período de mayor riesgo de infecciones existe en los primeros años post-esplenectomía; sin embargo, el riesgo permanece elevado durante la vida del individuo, como demuestra la aparición de casos de infección fulminante 20 y 40 años después de la extirpación del bazo (6, 7, 13). Los niños entre 2 y 5 años de edad, los esplenectomizados por traumatismo, por enfermedades hematológicas o cáncer y los individuos inmunosuprimidos o inmunodeficientes tienen mayor riesgo de OPSI (3, 25). Aunque se ha comunicado una incidencia de OPSI del 33% en los primeros diez años, en general se acepta que el mayor riesgo de sepsis ocurre en los dos primeros años postesplenectomía (26-29).

El *Streptococcus pneumoniae* es el germen más frecuentemente aislado en hemocultivos de los pacientes con sepsis post-esplenectomía, en general los serotipos 6, 14, 18, 19 y 23, causando el 50-90% de las infecciones post-esplenectomía (29, 30), con una tasa de mortalidad asociada superior al 60% (22, 28), lo que supone un riesgo 40 veces superior al de la población general, con especial incidencia en menores de 15 años, aunque en la actualidad disminuye la incidencia por la vacunación infantil con anti-HIB (31-33). Sin embargo, informes daneses han demostrado que la *Escherichia coli* es la bacteriemia post-esplenectomía más prevalente en Dinamarca, hecho que puede ser un fenómeno regional, que podría estar relacionado con la administración coincidente de penicilina y vacuna antineumocócica en los sujetos esplenectomizados (34, 35). También son agentes etiológicos comunes *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B (29, 36) y menos frecuentes las bacterias gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Bartonella* spp. *Flavobacterium*, *Babesia* spp. y *Capnocytophaga canimorsus* (Bacilo DF-2), esta última transmitida a través de mordeduras de perros, gatos y otros animales (37-39).

La sepsis post-esplenectomía representa un espectro de procesos infecciosos; en su forma moderada puede mostrarse como una neumonía lobar y en la forma más grave como una sepsis mortal, siendo en todo caso diferente de las sepsis bacterianas comunes y de las septicemias más graves. El comienzo es con frecuencia sutil, no obstante repentino y el foco de infección es dudoso; inicialmente puede simular un resfriado común o un episodio de sepsis sin foco evidente, de pródromo breve; comienza con síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea, vómitos y dolor abdominal, que progresan a sepsis grave, la cual, una vez establecida, evoluciona rápidamente al coma, shock séptico, hipoglucemia, hiponatremia, acidosis intensa, distrés respiratorio, coagulación intravascular diseminada y exitus entre las 12 y 24 horas posteriores a su inicio (27, 29). Un evento sobreañadido en estos pacientes es el hallazgo frecuente de hemorragia adrenal bilateral, imitando al síndrome de Waterhouse-Friderichsen, causado por una infección meningocócica u otra infección bacteriana grave, indicación para la administración de corticoides en OPSI (27, 29). En algunos casos de infección neumocócica se ha observado elevación de CPK de origen muscular e incluso rabdomiolisis no atribuibles a la presencia de sepsis, ya que el *Streptococcus pneumoniae* puede producir lesión muscular por invasión bacteriana directa y por descenso de la actividad del sistema enzimático glucolítico y oxidativo del músculo esquelético (40).

Inicialmente, el diagnóstico puede ser difícil. Todo sujeto anesplénico con síntomas como fiebre, escalofríos, diarrea y vómitos debe ser considerado como en riesgo de posible sepsis fulminante; los que han desarrollado sepsis grave o shock séptico deben ser evaluados siguiendo las pautas establecidas junto con la inmediata administración empírica de antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia intensa y monitorización constante; pauta que conlleva una mayor

tasa de supervivencia. Se deben realizar al menos dos muestras para cultivo antes de prescribir la terapia antibiótica para identificar los gérmenes responsables. Los análisis hematimétricos deben incluir la glucemia, lactato sérico y electrolitos con perfiles hematológicos y renales. Mientras se esperan los resultados de los cultivos, se deberían evaluar la presencia de bacterias o cuerpos de Howell-Jolly en la sangre. Para disminuir los niveles de los mediadores inflamatorios y mejorar la estabilidad hemodinámica en los pacientes anesplénicos con sepsis neumocócica son beneficiosas las técnicas de depuración sanguínea con terapia absorbente adyuvante (41).

Los pacientes que sobreviven pueden presentar secuelas; entre otras pérdida de peso, cansancio crónico, cefaleas, sordera neurosensorial asociada a meningitis, y trastornos isquémicos periféricos derivados de la hipotensión y coagulación intravascular diseminada que pueden requerir la amputación de la extremidad afectada.

## PREVENCIÓN

A pesar del tratamiento oportuno, la tasa de mortalidad de la sepsis post-esplenectomía sigue siendo alta, motivo por el que es esencial instaurar y aplicar diferentes estrategias preventivas eficaces en el seguimiento de los sujetos esplenectomizados, medidas que se han publicado en forma de guías por comités especializados y por sociedades científicas. Así, el *British Commettee on Standards in Haematology* estableció las directrices para la prevención y el tratamiento de infecciones en los individuos anesplénicos o hipoesplénicos, directrices que incluyen tres facetas: educación del paciente, vacunación y profilaxis antibiótica (26).

### Educación del paciente

Una gran mayoría (85%) de los sujetos esplenectomizados no son conscientes de su mayor susceptibilidad a las infecciones y de la necesidad de tomar las medidas sanitarias pertinentes para prevenirlas, siendo, al parecer, los causantes de esta carencia de concienciación la información incompleta o inadecuada y la falta de educación suficiente (41,42). Los pacientes, sus familiares y su entorno deben ser instruidos y educados en todo lo relativo a su estado anesplénico de forma oral y escrita (42). En la tabla 3 se expone la información que debe aportarse a los esplenectomizados.

### Vacunación

Dada su eficacia clínica para prevenir la infección, todos los individuos esplenectomizados deben recibir vacunas neumocócicas, *Haemophilus influenzae* tipo B, meningocócica y vacunas anuales contra la gripe siguiendo el calendario de inmunización recomendado para adultos que se expone en las tablas 4 y 5 (43).

Tabla 3.- Directrices para el paciente esplenectomizado

- La esplenectomía conlleva un mayor riesgo de infecciones de por vida
- Los síntomas iniciales de sepsis fulminante incluyen fiebre alta, resfriado, cefaleas, vómitos y dolor abdominal
- Debe notificar a los médicos de su empresa su condición de anesplenía
- Buscar atención médica inmediata ante mordeduras o arañazos de animales
- Debe solicitar consejo médico antes de viajar a un área endémica de malaria
- Debe llevar siempre consigo dosis de antibióticos (puede ser útil en caso de enfermedad repentina)
- Nunca debe olvidar llevar un número de teléfono de urgencias médicas
- Si es posible, debe inscribirse en un "Registro de anesplénicos"

Tabla 4.- Pautas de vacunación en los sujetos anesplénicos (\*)

#### EL DÍA DE ALTA HOSPITALARIA O 14 DÍAS DESPUÉS:

- Antineumocócica conjugada (PCV13)
- Antiigripal *Haemophilus* tipo B
- Antimeningocócica
- Antimeningocócica del Serogrupo B

#### DOS MESES DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN INICIAL:

- Antineumocócica polisacárida (PPSV23)
- Antimeningocócica
- Antimeningocócica del Serogrupo B

#### CINCO AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS:

- Antineumocócica polisacárida (PPSV23):
- Antimeningocócica

#### ANUALMENTE:

- Vacuna contra la gripe estacional

(\*) Centers for Diseases Control and Prevention -recommended adult immunization scheduled for ages 19 years or older. United States, 2019

## Profilaxis antibiótica

En la década de 1980 del siglo pasado se comprobó la eficacia de la penicilina profiláctica en la población pediátrica con enfermedad de células falciformes, en la que disminuyeron significativamente las tasas de infección por *Streptococcus pneumoniae* (44); sin embargo, la prescripción de antibióticos profilácticos es muy discutida debido a la carencia de datos clínicos que avalen su eficacia, a la dificultad que supone consumir antibióticos de forma continuada durante años y al creciente aumento de la resistencia antibiótica. En este sentido, debe tenerse en cuenta que la profilaxis debe ir dirigida básicamente contra el neumococo, cuyas tasas de resistencia a la penicilina y a otros antibióticos aumentan de modo significativo, por lo que las penicilinas orales, que normalmente han sido los fármacos profilácticos de elección, en la actualidad se consideran menos eficaces debido a la producción de resistencia bacteriana. Por ello, se ha recomendado una pauta de más amplio espectro de actividad: amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, cefuroxima o ceftriaxona (45). Aunque inicialmente, después de la esplenectomía se aconseja un régimen diario de antibióticoterapia, la necesidad del consumo de por vida se puede decidir después de evaluar individualmente el riesgo de infección (3), razón esta última por la que, como alternativa, se ha propuesto la profilaxis antibiótica durante dos años en niños esplenectomizados, aunque sin evidencia científica, mientras que en los adultos la tendencia creciente es no indicar profilaxis, sino fomentar la automedicación inmediata con antibióticos activos contra el neumococo ante la aparición de fiebre o cualquier otro síntoma sospechoso de infección, antes de acudir a la consulta médica. En la tabla 5 se indica la población de alto riesgo que debería recibir profilaxis antibiótica de por vida después de la esplenectomía, según las directrices británicas.

Tabla 5.- Población de alto riesgo que debería recibir vacunación de por vida después de la esplenectomía

- Niños menores de 16 años de edad
- Adultos mayores de 50 años de edad
- Sujetos con antecedentes de infección neumocócica
- Esplenectomizados por enfermedad hematológica maligna, talasemia o cáncer
- En el primer año post-esplenectomía, independientemente de la causa
- Pacientes con anemia falciforme
- Sujetos con poca respuesta a PPV-23 (vacuna neumocócica polisacárida). Aunque inicialmente se recomienda un régimen diario de terapia antibiótica, la necesidad de consumo de por vida se puede decidir después de evaluar el riesgo de infección

## Beneficios de un registro de sujetos esplenectomizados

En los sujetos anesplénicos incluidos en un Registro creado al efecto se ha demostrado mayores tasas de adherencia a las directrices post-esplenectomía y una reducción de la incidencia de infecciones (46). También se ha concluido que el cumplimiento sistemático de las pautas establecidas reduce significativamente el riesgo de infección con bacterias encapsuladas (47), y que los principales beneficios del registro no están relacionados con la información suministrada ni con el conocimiento adquirido sobre las consecuencias de la anesplenía, sino con la aplicación de las vacunas recomendadas y el uso de una tarjeta de alerta médica (48).

## CONCLUSIONES

La esplenectomía se indica en traumatismos del órgano y en enfermedades hematológicas y oncológicas, con menos frecuencia en casos de traumatismos por la aplicación de métodos conservadores del bazo.

La esplenectomía aumenta el riesgo de infecciones debido a la pérdida de las funciones del bazo pudiendo producirse sepsis grave o fulminante.

Por su rápida evolución y alta mortalidad, la sepsis post-esplenectomía es una urgencia médica grave; el diagnóstico oportuno, su tratamiento inmediato y la atención constante pueden mejorar la supervivencia.

Para reducir las infecciones post-esplenectomía, la información y educación del paciente, la vacunación y los antibióticos profilácticos son de máxima importancia.

Los sujetos anesplénicos incluidos en un Registro creado al efecto muestran mayores tasas de adherencia a las directrices post-esplenectomía y una reducción de la incidencia de infecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seufert R, Mitrou P: Surgery of the spleen. Thieme Inc. New York, 1986
2. Luu S, Spelman D, Woolley IJ: Postsplenectomy sepsis: prevention strategies challenges, and solutions. Infect Drug Resist 2019; 12:2839-2851
3. Morgenstern L: A history of splenectomy. En: Surgical diseases of the spleen. (JR Hiatt, EH Phillips, L Morgenstern, eds.) Surgical diseases of the spleen. Springer. Berlín, Heidelberg, 1997:3-14
4. Dedle C, Sundararajan T, Jolley D, Woodlley I: Splenectomy seculae: an analysis of the infections outcomes among adults in Victoria. Med J Aust 2012; 196:582-586
5. Rodríguez Montes JA: Cirugía del bazo. En: Cirugía del bazo (JA Rodríguez Montes, ed.). Madrid. Editorial Ceura, 1989:265-340

6. Tahir F, Ahmed J, Malik F: Postsplenectomy sepsis: a review of the literature. *Cureus* 2020; 12(2):e6898
7. Picoita F, Mora C, Pinto V, Tabares O, Torres Tola FG: Síndrome de sepsis post esplenectomía. *Rev virtual Parag Med Int* 2020; 7:109-118
8. Crosby WH: The spleen. En: *Blood, Pure and Eloquent* (MM Wintrobe, Ed.). New York. McGraw-Hill, 1980:95-103
9. Arnalich Fernández F: Funciones del bazo. En: *Cirugía del bazo* (JA Rodríguez Montes, Ed.). Madrid. Editorial Ceura, 1989:99-105
10. Harrison M, Peterson M, Koo GC, Wigzell H, Kiessling R: In vivo function of natural killer cells as regulators of myeloid precursor cells in the spleen. *Eur J Immunol* 1988; 18:485-489
11. Santamaría Solís L: Histología del bazo. En: *Cirugía del bazo* (JA Rodríguez Montes, Ed.). Madrid. Editorial Ceura 1989:75-95
12. Lizamma A, Rajan ML, Xabier B, Jacob P, Rani RD, Lakshmi G: Microscopic study of human spleen in different age groups. *Int J Med Sci* 2015; 3:1701-1706
13. King H, Schumacker HB Jr.: Splenic studies: susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952; 136:239-242
14. Morris DH, Bullock FD: The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg* 1919; 70:513-521
15. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O: Long-term risks after splenectomy among 8.140 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica* 2014; 99:392-398
16. Edgren G, Almqvist R, Hartman M, Utter GH: Splenectomy and risk of sepsis: a population-based cohort study. *Ann Surg* 2014; 260:1081-1087
17. El Akkad H, Sass W, Colberg A, Knippert A, Seifert J: New arguments to explain the high infection rate in posttraumatic spleenless patients. *Zentralbl Chir* 1997; 122:909-913
18. Rab MAE, Meerveld-Eggink A, van Velzen-Blad H, van Loon D, Rijkers GT, de Weerd O: Persistent changes in circulating white blood cell population after splenectomy. *Int J Hematol* 2018; 107:157-165
19. Lipson RL, Bayrd ED, Walkins CH: The postsplenectomy blood picture. *Am J Clin Pathol* 1959; 32:526-532
20. Cameron PU, Jones PA, Gorniak M et al: Splenectomy associated changes in IgM. *PLoS One* 2011; 6:e23164
21. Amiot PL, Grennan D, Humphrey JH: Splenic dependence of antibody response to thymus-independent (TI-2) antigens. *Eur J Immunol* 1985; 15:508-512
22. Zandvoort A, Timens W: The dual function of the splenic marginal zone: essential for initiation of anti-TI-2 responses but also vital in the general first-line defense. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:4-11
23. Sarengi J, Coleby M, Trivella M, Reilly S: Prevention of postsplenectomy sepsis: a population based approach. *J Publ Health Med* 1997; 19:208-212
24. Davidson RN, Wall RA: Prevention and management of infections in patients without spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:657-660
25. Weledjl EP: Benefits and risk of splenectomy. *Int J Surg* 2014; 12:113-119
26. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH: Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Haematol* 2011; 308-317
27. Gopal V, Bisno AL: Fulminant pneumococcal infections in "normal" asplenic hosts. *Arch Intern Med* 1977; 137:1526-1530
28. Sinwar PD: Overwhelming postsplenectomy infection syndrome - Review study. *Int J Surg* 2014;12:1314-1316
29. Picoita Camacho FF, Mora Ch, Tabares O: Síndrome de sepsis grave postesplenectomía (OPSI): reporte de un caso más revisión de la literatura. *Nova Clinica SA Investiga* 2017;4:44-54
30. Rodríguez García J, Fernández-Santos R, Ruiz de Gopaqui-Bordes E, Hidalgo Pardo O: Prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en el paciente asplénico. *Rev Esp Quimioter* 2020; 33:78-79
31. Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JM: Prevención de la sepsis en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp* 2007;81:247
32. Kanhuta K, Jones P, Granell L, Best E, Spelman D: Splenic Australian guidelines for prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Inter Med J* 2017; 47:848-855
33. Bonani P, Grazzini M, Nicolai G, Paolini D, Varona O, Bartoloni A et al: Recommended vaccination for asplenia and hyposplenic adult patients. *Human Vaccin* 2019; 13:359-368
34. Brigden ML: Overwhelming infection still a problem. *West J Med* 1992; 157:440-443
35. Ejstrud P, Kristensen B, Hansen JB, Marisen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT: Risk and patterns of bacteraemia after splenectomized population-based study. *Scand J Med Dis* 2000; 32:521-525
36. Francke EL, Neu HC: Post-splenectomy infections. *Surg Clin Nort Am* 1981; 61:135-155
37. Taniguchi LU, Correia MD, Zampieri FG: Overwhelming post-splenectomy infection: ratiometric review of the literature. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:686-693
38. Valerga M, Armesto G, Gil Deza J, Gilabert G, Grandval S: Sepsis postesplenectomía por *Flavobacterium meningosepticum*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:483-484
39. Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS: Babesiosis in splenectomized adults: review of 22 reported cases. *Am J Med* 1984; 76:696-701
40. Grande C, Iruretagoyena JR, Fernández J, Aguirrebengoa K, Marrero M, Montejo M: Asplenia, esplenectomía y sepsis por *streptococcus pneumoniae*. *Cir Esp* 2001; 69: 628-629
41. Leonardis F, De Angellis V, Frisardl F et al: Effect of hemoabsorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis. *Case Rep Crit Care* 2018; 2018:1205613
42. Lammers AJ, Vaninge D, Lombarts MJ, Heekstra JB, Speelman P: Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:399-405

43. Centers for Diseases Control and Prevention -recommended adult immunization scheduled for ages 19 years or older. United States, 2019 (consultado 29 enero 2021)
44. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbourny G et al: Profilaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314:1593-1599
45. Bridgen ML: Detection, education and management of the splenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician* 2001; 63:499-508
46. Wang J, Jones P, Cheng AC, Leder K: Adherence to infection prevention measures in a statewide spleen registry. *Med J Aust* 2014; 200:538-540
47. Amott A, Jones P, Franklin LJ, Speelman DW, Leder K, Cheng AC: A registry for patients with asplenia/hyposplenism reduces the risk of infections with encapsulated organisms. *Clin Infect Dis* 2018; 67:557-561
48. Premawardena C, Bowden D, Kaplen Z, Dendie C, Woodley ID: Understanding of the significance and health implications of asplenia in a cohort of patients with haemoglobinopathy: posible benefits of a spleen registry. *Haematology* 2018; 23:526-530

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez Montes JA. Esplenectomía y sepsis. *An RANM*. 2021;138(01): 31-38. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev04

---



## REVISIÓN

# SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA INICIAL DEL H. INF. UNIVER. DEL NIÑO JESÚS

## LONG TERM FOLLOW-UP CARE IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS. INITIAL EXPERIENCE IN H. INF. UNIVER. DEL NIÑO JESUS

Blanca Herrero; Beatriz Vergara; Elena Valero; Luis Madero

Servicio de Hemato-oncología y Trasplante Hematopoyético del HNJS

### Palabras clave:

Seguimiento largo plazo;  
Efectos tardíos;  
Supervivientes de cáncer infantil.

### Keywords:

Long term follow-up;  
Late effects;  
Childhood cancer survivors.

### Resumen

Actualmente, en los países desarrollados, el cáncer es la causa más frecuente de mortalidad en pediatría en pacientes mayores de un año. Gracias a los avances en el diagnóstico, tratamiento oncológico y de soporte, la supervivencia en oncología pediátrica ha aumentado hasta situarse en torno a un 80% a los 5 años. Con esto ha aumentado la detección de efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores en los largos supervivientes, aumentando recientemente la preocupación y desarrollando en EEUU modelos de seguimiento específicos para estos pacientes. En este estudio descriptivo, transversal y prospectivo se analizan los datos obtenidos de la primera unidad específica en España de seguimiento a largo plazo de oncología pediátrica desarrollada en el Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús en 2017. Los resultados reproducen lo descrito en otras series recientes, salvo en los efectos más tardíos como son las alteraciones cardiológicas infra estimadas en nuestra muestra por la menor edad de nuestros supervivientes.

### Abstract

Currently, in developed countries, cancer is the most frequent cause of mortality in pediatrics in patients older than one year. Thanks to advances in diagnosis, oncological treatment and support, survival in pediatric oncology has increased to around 80% at 5 years. This has increased the detection of long-term side effects and second tumors in long survivors, recently increasing concern and developing specific follow-up models for these patients in the USA. In this descriptive, cross-sectional and prospective study we analyze the data obtained from the first specific unit in Spain for long-term follow-up in pediatric oncology developed at the Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús in 2017. The results reproduce what has been described in other recent series, except for later effects such as cardiologic alterations underestimated in our sample due to the younger age of our survivors.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, en los países desarrollados, el cáncer es la causa más frecuente de mortalidad en pediatría en pacientes mayores de un año (1). En España el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI) estima que actualmente existen entre 13 y 15 casos por cada 100.000 niños menores de veinte años al año, lo que supone más o menos, 1400 casos al año. En nuestro país en el año 2021 se estima que 1 de cada 800 españoles es un largo superviviente de cáncer infantil.

Gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento oncológico y a la mejora en el tratamiento de soporte la supervivencia en oncología pediátrica

ha aumentado hasta situarse en torno a un 80% a los 5 años. Se estima que tres de cada cuatro fallecimientos en los largos supervivientes se deben a recaídas tardías o segundos tumores, y paralelamente se conoce que aproximadamente el 62% desarrollará una enfermedad crónica limitante de adulto a edades más tempranas y un 27-35% tendrán un evento de salud que amenace su vida. Además, se estima una incidencia acumulada superior al 30% de secuelas crónicas graves a los 30 años del diagnóstico (2,3).

Estados Unidos y otros países europeos trabajan desde hace años en el ámbito de los supervivientes a largo plazo y han desarrollado programas y guías para los pacientes pediátricos supervivientes de cáncer, entre ellas destaca la del *Children Oncology Group* (COG) (4). La Sociedad Española de Hemato-

### Autor para la correspondencia

Luis Madero López

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Av. Menéndez Pelayo, 65 · 28009 Madrid

Tlf.: +34 915 035 938 | E-Mail: luis.madero@salud.madrid.org

logía y Oncología Pediátrica (SEHOP) creó un grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores que trabaja en esta línea desde hace algunos años, con la colaboración de sociedades internacionales (5). Sin embargo, en España, todavía no existe ninguna unidad específica para largos supervivientes de cáncer infantil.

En este trabajo se presenta la experiencia inicial de una unidad de seguimiento a largo plazo de oncología pediátrica, con el fin de proporcionar datos de esta población y describir sus características clínicas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

La unidad de seguimiento a largo plazo de oncología pediátrica del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús fue un proyecto que se inició en 2017. Es un modelo de seguimiento basado en atención hospitalaria con la creación de una consulta monográfica para ello dentro del servicio de oncología. Esta unidad cuenta con oncólogo pediátrico y un psicólogo para proporcionar seguimiento médico y psicosocial a los supervivientes. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) define como largo superviviente de cáncer a aquella persona que, tras al menos 5 años desde el diagnóstico, se encuentra libre de enfermedad y está sin tratamiento.

Se presentan los datos de este estudio descriptivo, transversal y prospectivo que incluyó a los pacientes que fueron atendidos en la consulta de seguimiento a largo plazo en el periodo comprendido desde noviembre de 2017 a enero de 2020.

Los criterios para ser atendidos en esta consulta de seguimiento a largo plazo son que los pacientes debían haber presentado una enfermedad oncológica diagnosticada y tratada antes de los 18 años de vida, que hubiera transcurrido al menos 5 años desde el diagnóstico y estar en remisión completa de su enfermedad oncológica en el momento de ser incluido en la unidad de seguimiento, así como estar de acuerdo en participar en el estudio.

Es este estudio no se incluyeron los supervivientes que recibieron trasplante alogénico de progenitores, ya que estos pacientes por sus complicaciones inherentes al propio trasplante podrían presentar complicaciones diferentes.

Para este estudio descriptivo se incluyeron pacientes diagnosticados en un periodo de 25 años: desde 1991, momento en el que se informatizaron las historias clínicas de los pacientes hasta 2015.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes incluidos, recogiendo variables demográficas, referentes a enfermedad oncológica y tratamiento recibido y variables relacionadas con complicaciones tardías y secuelas. Todas estas variables se incluyeron en un registro y se utilizó el programa SPSS para el análisis de los datos. Este estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética del hospital.

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 439 supervivientes.

### Descripción de la muestra de supervivientes:

Ciento cincuenta y ocho pacientes fueron varones (60%)

La mediana de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico hasta la primera consulta de la unidad fue 9,75 años (5 - 30,4). La mediana de edad en la primera consulta de SLP fue 15,1 años (5 - 34,8).

La distribución por patologías se representa en la tabla 1.

Tabla 1.- DISTRIBUCIÓN DE PATOLOGÍAS

Patología Oncológica	Número pacientes	Porcentaje (%)
Hematología maligna (leucemias y linfomas)	192	43,7
Tumores sólidos	234	53,3
Tumores sistema nervioso central	100	
Tumores extracraneales	134	
Otras (histiocitosis)	13	3,0

En este estudio 192 supervivientes (44%) recibieron tratamiento oncológico combinado (quimioterapia +/- radioterapia, +/-cirugía).

### Seguimiento y tratamiento habitual:

El 83% de los supervivientes de un cáncer infantil de nuestra muestra recibió seguimiento por al menos otro especialista. El cardiólogo fue el especialista más frecuentemente consultado en la mitad de los casos (180 supervivientes con seguimiento cardiológico habitual); el segundo en frecuencia, con un 33%, fue endocrino.

De los 363 supervivientes que recibieron seguimiento por otro especialista cabe destacar que 133 (33%) fueron seguidos por tres especialistas además del oncólogo por sus complicaciones tardías o por el riesgo de desarrollarlas.

El 29% recibe tratamiento crónico por algún efecto secundario del tratamiento. La mayoría con un solo fármaco, aunque el 11% utiliza más de dos fármacos.

Los más frecuentemente utilizados son el tratamiento tiroideo sustitutivo (n 42), el tratamiento hormonal sustitutivo (n 21), los antiepilépticos (n17) y la hormona antidiurética (n 16).

### **Efectos tardíos:**

En la tabla 2 se muestran los principales efectos tardíos.

Tabla 2.- EFECTOS TARDÍOS DETECTADOS		
Efecto tardío	Número pacientes	Porcentaje (%)
Problemas aprendizaje	102	23,2
Musculoesqueléticos	76	17,3
Problemas de Peso	76	17,3
Neurológicos	68	15,5
Psicológicos	61	13,9
Discapacidad/minusvalía	58	13,2
ORL	55	12,5
Dermatológico	54	12,3
Tiroideos	50	11,4
Crecimiento	50	11,4
Oculares	50	11,4
Hematológicos	40	9,1
Maduración sexual	38	8,7
Nefro-urológicos	36	8,2
Cardiológicos (incluyendo HTA)	27	6,2
Hepáticos	26	5,9
Sociales	21	4,8
Alteraciones menstruales	19	4,3
Fertilidad	18	4,1
Digestivos	17	3,9
Neumológicos	17	3,9
Capacidad física	15	3,4
Drogas	14	3,2
Metabolismo de la glucosa	14	3,2
Dentales	14	3,2
Mamarios	10	2,3
Autoinmunes	8	1,8
Segundas neoplasias	8	1,8

Las alteraciones en el rendimiento escolar fueron el efecto tardío más frecuentemente detectado, en 102 (23,2%). Estas alteraciones fueron repetir curso, abandono escolar, problemas de aprendizaje, adaptación curricular y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Los siguientes en frecuencia han sido las alteraciones relacionadas con el peso (sobrepeso, obesidad y alteración del metabolismo de glucosa) y las alteraciones musculoesqueléticas. Las alteraciones cardiovasculares detectadas en nuestra muestra representaron menos de un 7%.

Se diagnosticaron 8 segundas neoplasias (2% de los supervivientes). La mitad de ellas claramente relacionadas con el uso de radioterapia (dos carcinomas papilares de tiroides, un carcinoma basocelular en la zona de radioterapia y un tumor glial de alto grado tras radioterapia craneal). También se diagnosticaron dos recaídas durante el periodo del estudio.

### **Evaluación psicológica:**

Se realizó evaluación psicológica en 230 supervivientes. Casi el 60% eran varones (n 137). La mediana de edad fue 17,6 años (8 - 34,8).

Las variables estudiadas fueron: calidad de vida (Cuestionario de Salud SF36), autoestima (Escala de Rosenberg), apoyo social percibido (Cuestionario MOS), e información recibida (Cuestionario EORTC QLQ-INFO25).

Las puntuaciones globales en función de cada instrumento de evaluación: SF36: Me= 84,3 (27,3-100), Rosenberg: Me= 36 (18-40), MOS: Me= 87 (44-95), Info: Me= 57,4 (24,1-90,80). Las puntuaciones de los largos supervivientes están por encima de la media poblacional en calidad de vida, autoestima, y apoyo social percibido.

Se les preguntó directamente sobre la información de efectos tardíos y el seguimiento a largo plazo y 306 supervivientes (71%) refirieron no haber recibido información suficiente sobre estos aspectos.

### **Acciones derivadas de la consulta de seguimiento a largo plazo:**

Durante el periodo de estudio se atendieron más de 1000 consultas. Se revisó al 26% de los supervivientes al menos en tres ocasiones. Desde la consulta de SLP se solicitaron consultas a los otros especialistas, ya fuera por presentar efectos tardíos o por riesgo de presentarlos. Ciento noventa supervivientes (43%) fueron derivados al menos a otro especialista, siendo un 14% derivado al menos a dos especialistas.

## **DISCUSIÓN**

Los pacientes pediátricos pueden desarrollar efectos secundarios y segundas neoplasias por el tratamiento oncológico. Estos efectos pueden aparecer durante el tratamiento, aunque también años después de terminar el mismo. El riesgo de complicaciones

tardías dependerá del tipo de enfermedad oncológica y del tratamiento específico recibido. Nuestra serie reproduce los resultados obtenidos en otras series. (2,3)

En los últimos años se ha experimentado un aumento de preocupación por la situación de los largos supervivientes de cáncer. Sin embargo, hay pocas unidades de seguimiento de superviviente pediátricos. En España, esta es la primera unidad hospitalaria específica para seguimiento de los largos supervivientes de cáncer infantil.

Existen distintos modelos de seguimiento teniendo en cuenta el lugar donde se desarrollen. Un modelo basado en atención primaria y otro en el hospital. Dentro de la atención hospitalaria, el seguimiento puede realizarse en el centro de referencia en el que el paciente recibió el tratamiento, o realizar el seguimiento en centros o unidades especializados en largos supervivientes (*Long Term Follow-up Clinic*) (6). Por último, algunos centros han decidido implementar un modelo híbrido de atención hospitalaria: donde un oncólogo especializado en largos supervivientes y un psicólogo se integran en un programa específico dentro de un centro oncológico de referencia. Este modelo mixto es el que nuestro centro ha adoptado para el seguimiento de los supervivientes.

Los efectos tardíos más frecuentemente descritos en la literatura son los cardiovasculares y los endocrinos (7). Las alteraciones cardiovasculares, descritas hasta en un 50% de los pacientes tratados con antracíclicos, son más tardías en su desarrollo por lo que en nuestra muestra están infra estimadas por la menor edad de nuestros supervivientes (8). Sobre los efectos tardíos endocrinos destacan la talla baja, hipotiroidismo y alteraciones del desarrollo puberal, concordantes con nuestros resultados (9). Las alteraciones psicológicas y de rendimiento escolar también son acordes con la literatura, aunque destaca la buena percepción de nuestros supervivientes en calidad de vida, autoestima y apoyo social (10).

Los datos presentados en esta experiencia inicial de la unidad de seguimiento a largo plazo junto con los datos existentes de efectos tardíos aportados en la literatura justifican la necesidad de realizar un seguimiento sistematizado de los pacientes que han recibido tratamiento por un cáncer infantil atendiendo a la enfermedad de base y a los efectos del tratamiento.

En conclusión, los supervivientes de cáncer infantil presentan efectos tardíos que precisan un seguimiento personalizado en función de su patología de base y del tratamiento recibido.

Los objetivos de la consulta de seguimiento a largo plazo deben incluir valoración médica y psicosocial, así como fomentar en este grupo de riesgo, estrategias de promoción de la salud.

Es fundamental que el oncólogo pediátrico garantice la información a los supervivientes de su seguimiento y los posibles efectos tardíos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(9):1551-1557. doi: 10.1002/pbc.25044. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24706509; PMCID: PMC4285788.
2. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185. PMID: 17035650.
3. Gibson, T. M., Mostoufi-Moab, S., Stratton, K. L., et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol*. 2018, 19(12), 1590-1601.
4. Children's Oncology Group. Longterm follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Cure's Search. [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org).
5. Grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. "Efectos tardíos en supervivientes al cáncer en la infancia". Cevagraf. 2012. ISBN-978-84-695-6708-1.
6. Reynolds K, Spavor M, Brandelli Y, et al. A comparison of two models of follow-up care for adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv*. 2019;13(4):547-557. doi: 10.1007/s11764-019-00774-w. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31250352.
7. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(10):1216-1247. doi: 10.6004/jnccn.2018.0078. PMID: 30323092; PMCID: PMC6438378.
8. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):628-638. doi: 10.1097/MOP.0000000000000675. PMID: 30124579.
9. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*. 2019;40(3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.
10. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2190-2197. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5552. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874134; PMCID: PMC6053297.

## DECLARACIÓN ÉTICA

La aprobación de este estudio fue obtenida por el Comité de Ética local (Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid, España).

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Herrero B, Vergara B, Valero E, Madero L. Seguimiento a largo plazo en Oncología Pediátrica. Experiencia inicial del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. *An RANM*. 2021;138(01): 39-43. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev05



# NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA (AVENTURAS, DESASTRES Y ALEGRÍAS)

## DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR TREATMENT OF HEART FAILURE (ADVENTURES, DISASTERS AND JOYS)

Juan Tamargo

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

### Keywords:

Insuficiencia cardíaca;  
Nuevos fármacos;  
Ensayos clínicos;  
Fracción de eyección reducida;  
Fracción de eyección preservada.

### Palabras clave:

Heart failure;  
New drugs;  
Clinical trials;  
Reduced ejection fraction;  
Preserved ejection fraction.

### Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un importante problema socio-sanitario por su alta prevalencia, altas tasas de hospitalización y mortalidad y los importantes costos sanitarios. La IC comprende un grupo heterogéneo de síndromes con diferente fisiopatología, presentación clínica y respuesta al tratamiento. En los últimos años se han identificado múltiples dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la IC y se han desarrollado numerosos fármacos frente a dichas dianas. Pero a pesar de los importantes avances en el tratamiento farmacológico de la IC con fracción de eyección reducida, ningún tratamiento ha demostrado de forma convincente hasta la fecha reducir la mortalidad de los pacientes con IC con fracción de eyección conservada. Por otro lado, la gran mayoría de los fármacos que aparecían como muy prometedores en modelos animales o en ensayos clínicos de fase 2 no han podido ser comercializados por su falta de eficacia y/o de seguridad en los grandes ensayos clínicos de fase 3. En este artículo analizamos los objetivos del tratamiento de la IC, los avances realizados en los últimos años y las posibles causas que podrían explicar nuestros repetidos fracasos.

### Abstract

Heart failure (HF) represents an important healthcare problem due to its high prevalence, high rates of hospitalization and mortality, and significant healthcare costs. HF comprises a heterogeneous group of syndromes with different pathophysiology, clinical presentation, and response to treatment. In recent years, multiple therapeutic targets implicated in the pathogenesis of HF have been identified and numerous drugs have been developed against multiple targets. But despite important advances in the pharmacological treatment of HF with reduced ejection fraction, no treatment has convincingly shown to date to reduce mortality in HF patients with preserved ejection fraction. Furthermore, the vast majority of drugs that appeared very promising in animal models or in phase 2 clinical trials have not been able to be commercialized due to their lack of efficacy and / or safety in large phase 3 clinical trials. In this article we analyze the objectives of the treatment of HF, the progress made in recent years and the possible causes that could explain our repeated failures.

### INTRODUCCIÓN

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen la insuficiencia cardíaca (IC) como un síndrome clínico caracterizado por *síntomas* típicos (disnea, fatiga, edema de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por anomalías cardíacas estructurales o funcionales que conducen a una

reducción del gasto cardíaco y/o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o durante el estrés (1,2). Clásicamente, la IC se clasifica atendiendo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en: con FEVI preservada ( $\geq 50\%$  o IC-FEP), reducida ( $< 40\%$  o IC-FEr) o intermedia (entre el 40-49% o IC-FEm) (1). La diferenciación entre IC-FEr e IC-FEP es importante, dado que presentan diferente etiología, fisiopatología, comorbilidades, pronóstico y respuesta al tratamiento.

### Autor para la correspondencia

Juan Tamargo

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. U. Complutense

II-SGM. CIBERCV - 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 941 472 | E-Mail: jtamargo@med.ucm.es

NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Juan Tamargo

An RANM. 2021;138(01): 44 - 51

**IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

La IC representa un importante problema socio-sanitario ya que: 1) representa la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. 2) Presenta una alta morbilidad y conlleva una pobre calidad de vida para el paciente. En el estudio ESC-HF, la mortalidad anual de los pacientes hospitalizados o ambulatorios con IC era del 17-23% y el 6-7% y las tasas de hospitalización del 19-44% y el 10-21%, respectivamente (3). Sin embargo, la mortalidad a 5 años puede llegar al 75%, es decir, que el pronóstico es peor incluso que muchos tipos de cáncer. 3) En los últimos 25 años, los avances terapéuticos han reducido la mortalidad y las hospitalizaciones por IC-FEr, pero no disponemos de tratamientos que reduzcan la mortalidad en pacientes con IC-FEp, que en la actualidad representa la forma de presentación de la IC en más del 50% de los pacientes y es la predominante en la mujer (1,2). 4) La prevalencia de la IC aumenta con la edad, desde un 1-4% en la población general hasta más del 10% en los mayores de 70 años (1). Por tanto, como consecuencia del aumento de las expectativas de vida de la población general, la utilización de medidas terapéuticas que prolongan la supervivencia del paciente y al marcado aumento de las comorbilidades, en los próximos años se espera un incremento en la prevalencia de la IC. 5) La IC representa la vía final de otras muchas patologías que coexisten o inducen la aparición de la IC, como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, fibrilación auricular, diabetes tipo 2, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, disfunción valvular, infecciones o enfermedades pericárdicas

o miocardiopatías. Las comorbilidades aumentan con la edad del paciente y es de señalar que aunque en los últimos 20 años las hospitalizaciones por causas cardiovasculares apenas si se han modificado en los pacientes con IC, las hospitalizaciones por causas no cardiovasculares han aumentado de forma progresiva y ya representan más del 60% del total (4). 6) El coste de la enfermedad es muy alto, representando casi el 2% del gasto sanitario anual en España, siendo las hospitalizaciones las responsables del 75-85% de dicho gasto (1,5). Todos estos datos justifican la búsqueda de nuevos fármacos seguros y eficaces que puedan coadministrarse con los restantes tratamientos que recibe el paciente.

**OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Dada su alta morbilidad, el tratamiento médico de la IC tiene como objetivos (Tabla 1): a) reducir la mortalidad total y/o cardiovascular; b) disminuir las hospitalizaciones debidas por IC; c) mejorar el estado clínico (utilizando biomarcadores y/o parámetros hemodinámicos), la capacidad funcional y la calidad de vida; y d) prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca y del remodelado cardíaco, es decir, modificar la evolución temporal de la IC. La modificación de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento agresivo y temprano de las comorbilidades que frecuentemente facilitan la progresión o desencadenan la IC (p.ej. cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes mellitus, etc.) es crítico para diseñar un tratamiento individualizado, retrasar la evolución de la IC, reducir las hospitalizaciones y aumentar la supervivencia.

Tabla 1.- OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Rango	Objetivo	Comentario
1	Disminuir la mortalidad total o cardiovascular debida a IC	Determinan el futuro del fármaco
1	Seguridad a corto y, particularmente, a largo plazo	
2	Disminuir las hospitalizaciones por IC	Valoración subjetiva
2	Descompensación de la IC (criterios muy bien definidos por parámetros clínicos o biomarcadores)	Hospitalización por IC, tratamiento en el SE con fármacos i.v.,
3	Capacidad funcional	No deben considerarse como un objetivo primario en los ensayos clínicos controlados.
3	Calidad de vida	
3	Mejorar biomarcadores y/o parámetros hemodinámicos	

IC: insuficiencia cardíaca. IV: intravenoso. SE: Servicio de Emergencias

El hallazgo de que algunos fármacos inotrópicos positivos y vasodilatadores utilizados pueden producir un beneficio clínico y hemodinámico a corto plazo, pero pueden aumentar la mortalidad a largo plazo, ha llevado a la European Medicines Agency (EMA) considere que antes de aprobar un nuevo fármaco para el tratamiento de la IC éste debe de demostrar que reduce la mortalidad/morbilidad a corto y largo plazo. No obstante, reconoce que prevenir las hospitalizaciones y mejorar la capacidad funcional podrían tenerse en cuenta, siempre que el fármaco no incremente la mortalidad (6).

#### AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Entre 1980 y 2003 los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) o con antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAI), de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o de los receptores de mineralocorticoides reducía significativamente la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC-FER (1,7). Estos fármacos, unido a un mejor tratamiento de la cardiopatía isquémica y de las comorbilidades, ha disminuido la mortalidad y cronificado la IC, pero ha incrementado las hospitalizaciones y los gastos sanitarios. En cualquier caso, en tratamiento de la IC-FER sigue siendo insatisfactorio y la mortalidad sigue siendo muy alta, lo que justifica la búsqueda incansable de nuevos fármacos (8).

Sin embargo, en los últimos 17 años sólo dos fármacos han sido aprobados en el tratamiento de la IC-FER:

1) La ivabradina, un fármaco bradicardizante comercializado como antianginoso que actúa como un bloqueante selectivo de la corriente de la corriente de marcapaso ( $I_f$ ) que controla la despolarización espontánea en las células del nódulo sinuauricular y regula la frecuencia cardíaca (7). En el estudio SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial*) realizado en 6.558 pacientes con IC-FER estable que recibían el tratamiento estándar y presentaban una frecuencia cardíaca en reposo  $\geq 70$  lpm, la ivabradina reducía significativamente, con respecto a placebo, las hospitalizaciones por IC pero no la mortalidad cardiovascular (9). Por tanto, la ivabradina sólo está indicado en pacientes en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm, en asociación al tratamiento estándar que incluye  $\beta$ -bloqueantes o cuando éstos están contraindicados o no se toleran.

2) Sacubitril-valsartán es la combinación de valsartán, un ARAII, y sacubitril, un profármaco que se metaboliza en LBQ657 que inhibe la neprilisin, enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos endógenos (natriuréticos, adrenomedulina, bradisinina, sustancia P, el relacionado con el gen de la calcitonina) (7). El estudio PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality*

*and morbidity in Heart Failure*) comparó sacubitril-valsartán con enalapril en 8.300 pacientes con IC-FER que recibían el tratamiento estándar (10). El estudio se suspendió de forma prematura al observar que S/V reducía la mortalidad cardiovascular (20%), súbita (20%), por IC (21%) o total (16%) y la hospitalización por IC (21%) más que el enalapril, que hasta entonces se consideraba el fármaco de referencia en el tratamiento de la IC.

Si ahora analizamos los avances realizados en el tratamiento de la IC-FEP, los resultados son muy desalentadores, ya que hasta la fecha ningún fármaco ha conseguido reducir la mortalidad en los pacientes con IC-FEP, aunque dos fármacos han abierto nuevas perspectivas. En primer lugar, un análisis *post-hoc* no especificado del estudio TOPCAT (*Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function*), que sólo se incluía a los pacientes reclutados en América (no a los europeos), ha demostrado que en pacientes con IC-FEP, la espironolactona reducía el objetivo primario (muerte cardiovascular, hospitalizaciones por IC o muerte súbita resucitada). Sorprendentemente, este beneficio era debido exclusivamente a la reducción de la mortalidad cardiovascular, no por IC (11). Por otro lado, el estudio PARAGON-HF (*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction*) realizado en 4.822 pacientes con IC-FEP, demostró que sacubitril-valsartán no modificaba el objetivo primario compuesto de hospitalización por IC y mortalidad cardiovascular con respecto al valsartán, aunque sí se observaba un beneficio en los pacientes con IC-FEP (12). Además, en un análisis pre-especificado, sacubitril-valsartán reducía el objetivo primario en mujeres (27%), pero no en varones, un hallazgo de gran interés clínico ya que la IC-FEP predomina en las mujeres. Como consecuencia, el pasado 16 de febrero, la Food and Drug Administration de los EEUU (FDA) ha aceptado el uso de sacubitril-valsartán en determinados pacientes con IC-FEP.

#### CAUSAS DE NUESTRO FRACASO

Es pues el momento de preguntarnos ¿por qué hemos fracasado repetidamente en el desarrollo de fármacos en el tratamiento de la IC?. Desde luego la causa no puede atribuirse a la incapacidad para identificar posibles dianas terapéuticas, ya que como muestra la Tabla 2 en los últimos años 15 años, se han identificado múltiples dianas potencialmente implicadas en la génesis/progresión de la IC y numerosos fármacos con muy distintos mecanismos de acción han sido valuados en ensayos clínicos controlados, la mayoría de los cuales no han conseguido reducir la mortalidad con respecto al tratamiento estándar recomendado en las guías de práctica clínica). Las principales causas que a mi entender explican los repetidos fracasos se resumen en la Tabla 3 (8,13-15). Sólo analizaré alguno de ellos:

**Tabla 2.- FÁRMACOS RECIENTEMENTE ESTUDIADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA (2010-2021)**

<b>A. Moduladores neurohumorales</b>	
1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	Inhibidores directos de la renina: aliskiren Antagonistas no esteroideos de los receptores de mineralocorticoides: finerenona Agonistas sesgados (biased) del receptor AT1: TRV027 Inhibidores del receptor AT1 y de la neproilisa: sacubitril-valsartán Inhibidores de la aminopeptidasa A Inhibidores de la quimasa
2. Moduladores del sistema nervioso simpático	Agonistas de los receptores beta-3: mirabegron
3. Antagonistas de los receptores de la endotelina-1	ET <sub>A</sub> : Sitasentán ET <sub>A</sub> /ET <sub>B</sub> : bosentán, darusentán, enrasertán, tezosentán
B. Inotrópicos positivos	Agonistas del receptor de la apelina Crataegus oxyacantha (espino común) Istaroxima Sensibilizadores al calcio: omecamtiv mecarbil, EMD-57033 Inodiladores: donadores de grupos nitroxilo (BMS-986231)
C. Moduladores de la vía óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble-GMPc	Peptidos natriuréticos auriculares: carperitida, cenderitida, ularitida/urodilatina Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: sildenafil, udenafilo Activadores de la guanilato ciclasa soluble: cinaciguat Estimulantes de la guanilato ciclasa soluble: praliciguat, riociguat, vericiguat Nitratos: dinitrato de isosorbida + hidralazina, nitratos inorgánicos, nitratos de larga duración, nitrito orgánico nebulizado/inhalado
D. Vasodilatadores	Antagonistas del receptor A1 de la adenosina: rolofilina, tonapofilina Agonistas parciales del receptor A1 de la adenosina: neladenoson Antagonistas de los receptores de la vasopresina: conivaptán, ribuvaptán, tolvaptán Nitrito de sodio inhalado Análogos de prostaglandinas: epoprostenol, treprostinil Urocortinas 2 y 3 Bloqueantes de los canales de calcio tipo-L: clevidipina
E. Hormonas	Serelaxina, BS-986046 (PEG-relaxina) Hormona del crecimiento, levotiroxina, moduladores selectivos del receptor androgénico (GSK28810789)
F. Bloqueantes de canales iónicos cardiacos	Ivabradina, ranolazina, GSK2193874 y GSK2798745 (bloqueante de TRPV4)
G. Corrección del déficit de hierro	Hierro carboximaltoza, hierro-isomaltósido, hierro proteínsuccinilato, darbopoetina
H. Moduladores metabólicos	Estimulantes de la biogénesis mitocondrial: resveratrol Coenzima Q10 Activadores de AMPK: metformina, trimetazidina Antioxidantes: elamipretida Uricosúricos: colchicina, febuxostat Otros: ácidos omega-3, acipimox, estatinas (rosuvastatina)
I. Diuréticos	Furosemida subcutánea
J. Modulación de los procesos inflamatorios	Antagonistas del receptor tipo 1 de la interleucina-1: anakinra Anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1beta: canakinumab Inhibidores de p38MAPK: losmapirod Inhibidores de TNFα (infliximab)
K. Antidiabéticos orales	Inhibidores de SGLT2: canagliflozina, danagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, sotagliflozina Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4: alogliptina, saxagliptina, sitagliptina Agonistas del receptor GLP-1: albiglutida, dulaglutide, exenatida, semaglutida
L. Modulación del remodelado ventricular	Inhibidores de TGFβ1 (pirfenidona) o de la proteína cinasa C (ruboxistaurina) Moduladores de mieloperoxidasa
M. Otros	Análogos del péptido intestinal vasoactivo: PB1046 Análogos de neuroregulinas: NRG-1β3 recombinante Agonistas selectivos del receptor EP4 de la prostaglandina E2: ONO-4232
N. Terapia génica	AAV1-SERCA2a, AAV9-S100A1, plásmido SDF-1

AAV1: virus adeno-asociado. AMPK: proteína cinasa activada por AMP. CRF2: corticotropin-releasing factor receptor 2. EP4: EP4 receptor de la prostaglandina E2 receptor. ET: endotelina. GLP-1: péptido tipo-glucagón 1. GLP-1: péptido tipo glucagón 1. GMPc: guanosin monofosfato cíclico. IL-1β: interleucina 1β. NRG: neuroregulina. PEG: pegilado. SDF-1: factor derivado de células del estroma tipo 1. S100A1: proteína A11 de unión a calcio S100. SGLT2: intercambiador sodio-glucosa tipo 2. TGFβ1: factor de crecimiento transformante β1. TRPV4: canales iónicos de receptor de potencial transitorio vanilloide de tipo 4

Tabla 3.- PRINCIPALES CAUSAS DE NUESTRO FRACASO

Causas	Consecuencias
El desconocimiento de la fisiopatología de la IC	La IC es un síndrome heterogéneo y multifactorial, que engloba entidades nosológicas con diferente epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, pronóstico y tratamiento Es muy difícil, o por qué no decir imposible, que un mismo fármaco sea efectivo frente a fenotipos tan dispares
	En general, la IC-FEr implica un fallo de la función sistólica y la IC-FEp un fallo de la distensibilidad ventricular Fármacos que reducen la morbimortalidad en pacientes con IC-FEr, no reducen la mortalidad en los que presentan una IC-FEp
Dianas terapéuticas	¿Hemos identificado una diana terapéutica que está implicada directamente en la fisiopatología de la IC o un epifenómeno que no participa directamente en ella? Un fármaco desarrollado contra un epifenómeno tendrá pocas posibilidades de reducir la morbimortalidad.
	Si la diana es muy específica el fármaco debe estudiarse en subgrupos de pacientes identificados en base al MOA del fármaco
Modelos preclínicos alejados de la realidad clínica	En clínica tratamos a pacientes generalmente mayores de 65 años, que presentan comorbilidades y que están siendo tratados con múltiples fármacos (polifarmacia) En el laboratorio realizamos experimentos en animales jóvenes, que no presentan pluripatologías y en ausencia de otros fármacos Estas discrepancias pueden explicar porqué hasta casi un 35% de los estudios de fase II deben suspenderse por falta de seguridad y/o eficacia del nuevo fármaco
Fracaso de los ensayos de fase III	Secundario a la elección de: Una "dosis inadecuada" Un diseño del ensayo rígido alejado de la práctica clínica Una población inadecuada según el MOA del fármaco Su administración en el momento inadecuado de acuerdo a la fisiopatología de la IC
	Aparición de reacciones adversas y/o de interacciones medicamentosas con otros fármacos que el paciente recibe
	Los estudios multinacionales se realizan en miles de pacientes que presentan importantes diferencias en la raza, etiologías, comorbilidades, tratamientos y sistema sanitario en cuyo contexto se realiza el estudio (poblaciones heterogéneas) Es prácticamente imposible que un fármaco presente el mismo perfil de eficacia y seguridad en todas ellas La estrategia "un fármaco para todos los pacientes con IC está condenada al fracaso" Debemos diseñar fármacos para los subgrupos de pacientes con IC que, en base al MOA del fármaco, podrían obtener el mayor beneficio
Los pacientes con IC están muy "bien tratados"	Por ello, es posible que el beneficio del nuevo fármaco en estudio ya haya sido producido por alguno de los fármacos que el paciente recibe para el tratamiento estándar de la IC y de sus comorbilidades
Objetivos erróneos	El efecto de los fármacos se ha evaluado atendiendo a los síntomas (disnea, edemas) y la hemodinámica (FEVI, presiones intracardiacas) Existen fármacos que mejoran los síntomas y la FEVI y, sin embargo, pueden aumentar la mortalidad (p.ej. los inotrópicos positivos o los vasodilatadores si reducen de forma marcada la presión arterial) La utilización de biomarcadores como objetivos subrogados <i>no</i> permite identificar el verdadero MOA del fármaco o cuantificar la magnitud de los beneficios producidos
Falta de una concepción holística	Nos hemos centrado en el corazón olvidando el papel que otros órganos [riñón (síndrome cardio-renal), hígado, sistema nervioso central] o la circulación periférica juegan en la fisiopatología de la IC

IC: insuficiencia cardiaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. MAO: mecanismo de acción



1) La primera limitación para un diseño racional de nuevos fármacos y la causa de los repetidos fracasos es nuestro desconocimiento de la fisiopatología de la IC, un síndrome heterogéneo y multifactorial, que engloba entidades nosológicas con diferente epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, pronóstico y tratamiento y que lo único que tienen en común los pacientes es que presentan un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de IC. Por tanto, parece lógico pensar que es muy difícil, o por qué no decir imposible, que un mismo fármaco sea efectivo frente a fenotipos tan dispares.

2) Las dianas terapéuticas identificadas en los estudios preclínicos pueden ser realmente una diana terapéutica implicada directamente en la fisiopatología de la IC o un epifenómeno. En este último caso el fármaco desarrollado tendrá pocas posibilidades de reducir la mortalidad. Otras veces identificamos una diana tan específica que la seguridad y eficacia del fármaco sólo podrá demostrarse si se estudia en subgrupos de pacientes seleccionados en base a su mecanismo de acción, algo que no sucede en los ensayos clínicos de fase II-III que habitualmente incluyen a grupos de pacientes muy heterogéneos.

3) Los modelos preclínicos utilizados para identificar nuevos fármacos seguros y eficaces están alejados de la realidad clínica. En clínica tratamos de por vida a pacientes generalmente mayores de 65 años, que presentan varias comorbilidades (pluripatología) y que están siendo tratados con múltiples fármacos prescritos o no (polifarmacia). Sin embargo, en el laboratorio realizamos experimentos "limpios" para poder identificar una terminada vía de señalización, en ausencia de otros fármacos y en células o animales que no presentan comorbilidades. Esta discrepancia puede explicar por qué hasta casi un 35% de los estudios de fase II deben suspenderse por falta de seguridad y/o eficacia del nuevo fármaco.

4) En la actualidad, los pacientes con IC están muy "bien tratados" y es posible que el beneficio del nuevo fármaco en estudio ya haya sido producido por alguno de los fármacos que el paciente recibe para el tratamiento estándar de la IC y de sus comorbilidades. Esta es una de las razones por las que en el momento actual cada vez más fármacos no son superiores al tratamiento estándar en los ensayos clínicos.

5) Los estudios de fase III se realizan en miles de pacientes que presentan importantes diferencias en su raza, etiología, comorbilidades, tratamiento de éstas o el sistema sanitario en cuyo contexto se realiza el estudio. Esta heterogeneidad implica que es prácticamente imposible que un fármaco presente el mismo perfil de eficacia y seguridad en todos los pacientes. Dicho en otras palabras, no hay fármacos para todos los pacientes, sino para determinados pacientes con IC y la estrategia utilizada durante los últimos 60 años de "un fármaco para todos los pacientes está condenada al fracaso".

6) Durante décadas la evaluación de fármacos en el tratamiento de la IC ha estado centrado en los síntomas (disnea, edemas) y la hemodinámica (FEVI, presiones intracardíacas). Sin embargo, un fármaco puede mejorar los síntomas y la fracción de eyección y no disminuir, sino aumentar, la mortalidad. Esto es lo que ha sucedido con los inotrópicos positivos o los vasodilatadores que reducen de forma marcada la presión arterial. (13-15).

7) Por último, hemos centrado nuestra mirada en el corazón, olvidando el papel que otros órganos [riñón (síndrome cardio-renal), hígado, sistema nervioso central] o la circulación periférica juegan en la fisiopatología de la IC. Es evidente que todos estos órganos diana y la circulación periférica merecen un mayor reconocimiento si queremos reducir la morbimortalidad del paciente.

#### NUEVOS FÁRMACOS OBTENIDOS POR SERENDIPIA

Decía Albert Einstein que la serendipia es como "*como salir a buscar gusanos y encontrar oro*". Algo así ha sucedido muy recientemente con algunos nuevos fármacos antidiabéticos orales. Durante 50 años el patrón estándar de evaluación los fármacos antidiabéticos estaba determinada por su capacidad para reducir los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos. Sin embargo, dos hechos que cuestionaban esta hipótesis glucocéntrica: que la reducción marcada de la HbA1c no se acompañaba de una disminución paralela en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (excepción hecha del infarto de miocardio) y que algunos fármacos que reducían la HbA1c podían aumentar la mortalidad cardiovascular (p.ej. la rosiglitazona). Es por ello, que en 2008 la FDA y la EMA establecieron que los nuevos fármacos antidiabéticos deberían también demostrar en estudios de fase III que no incrementaban el riesgo cardiovascular del paciente diabético. Y quiero recordar que hace ya 40 años que el *Framingham Heart Study* demostró que la diabetes tipo 2 duplicaba el riesgo de IC-FER en hombres y lo quintuplicaba en mujeres (16).

El hallazgo inesperado fue que algunos nuevos antidiabéticos orales, como albiglutida (un agonista del receptor de GLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo-2 (SGLT2Is) del túbulo proximal renal (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina), reducían significativamente las hospitalizaciones por IC-FER en pacientes diabéticos y que este efecto aparecía ya en las primeras semanas de tratamiento (17-19). Más sorprendente ha sido el hallazgo de que dapagliflozina y empagliflozina reducen la mortalidad cardiovascular y el empeoramiento de la IC-FER (que conduce a la hospitalización o a la visita a urgencias y obliga a un tratamiento i.v.) en pacientes con IC previa, independientemente de la presencia o no de diabetes tipo 2 (DM2) (18,19). Sin embargo, los estudios que han llevado a estos sorpren-

dentes hallazgos no eran mecanicistas, por lo que los mecanismos implicados en la rápida reducción de las hospitalizaciones por IC son desconocidos, aunque no pueden atribuirse a los discretos cambios observados en los niveles de HbA1c, presión arterial, peso corporal o volemia (20).

En la actualidad, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan que se debe considerar el uso canagliflozina y empagliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular para prevenir o retrasar el inicio y las hospitalizaciones producidas por la IC (2). Sin embargo, no se realizan recomendaciones específicas para el uso de SGLT2Is en pacientes con IC-FEr establecida.

## CONCLUSIONES

La IC sigue representando un desafío clínico por su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad. Si bien disponemos de fármacos seguros que reducen la morbimortalidad en pacientes con IC-FEr, hasta la fecha ningún fármaco ha demostrado reducir la mortalidad de los pacientes con IC-FEr. El fracaso repetido de los muchos fármacos ensayados en el tratamiento de la IC es el resultado de considerar el síndrome como una entidad única, olvidando su compleja fisiopatología y sus múltiples fenotipos y de la identificación de numerosas supuestas dianas terapéuticas que, en muchos casos son simples epifenómenos. Dado que estamos hablando de múltiples síndromes con fenotipos superpuestos, la estrategia de tratar IC como una entidad única (*"one size fits all approach"*) está condenada al fracaso y debe ser reemplazada por el desarrollo de nuevos fármacos basados en una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis y progresión de la IC, teniendo presente un abordaje holístico de este síndrome clínico en el que otros órganos, además del corazón, y otras frecuentes comorbilidades juegan un papel clave. El desarrollo de nuevos fármacos debe tener en cuenta las causas de los numerosos fracasos para evitar la repetición de viejos errores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200.
2. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management: an expert consensus meeting report

- of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 1169-1186.
3. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016; 18(6): 613-625.
4. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015; 175: 996-1004.
5. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1): 74.
6. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 20 July 2017, CPMP/EWP/235/95, Rev.2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/09/WC500235089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/09/WC500235089.pdf) (acceso: 02/03/2020).
7. Tamargo J, Caballero R, Delpón E., eds. Chapter 8.1 Cardiovascular drugs-from A to Z. En: Kaski JC and Kjeldsen KP, eds. The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy (2 edn). Oxford University Press. 2019. p. 413-812.
8. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. New drugs in preclinical and early stage clinical development in the treatment of heart failure. Expert Opin Investig Drugs. 2019; 28(1): 51-71.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376(9744): 875-885.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004.
11. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016; 37(5): 455-462.
12. McMurray JJ, Jackson AM, Lam CS, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction. Circulation 2020; 141(5): 338-351.
13. Tamargo J, Amorós I, Barana A, Caballero R, Delpón E. New investigational drugs for the management of acute heart failure syndromes. Curr Med Chem. 2010; 174: 363-390.
14. Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10(7): 536-555.
15. Tamargo J, Rosano GM, Delpón E, Ruilope L, López-Sendón J. Pharmacological reasons that may explain why randomized clinical trials have failed in acute heart failure syndromes. Int J Cardiol. 2017; 233: 1-11.
16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care. 1979; 2(2): 120-126.

17. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation*. 2019; 139(17): 2022-2031.
18. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
19. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424.
20. Tamargo J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *Eur Cardiol*. 2019; 14(1): 23-32.

---

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

---

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Tamargo J. Desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. (Aventuras, desastres y alegrías). *An RANM*. 2021;138(01): 44-51. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.doc01

---

# IMAGEN DE LAS SECUELAS PULMONARES VÍRICAS EN PANDEMIAS PREVIAS AL SARS-CoV-2 COMO MODELO DE PREDICCIÓN

## IMAGING OF PULMONARY SEQUELAE DESCRIBED IN VIRAL PANDEMICS PRIOR TO SARS-CoV-2 AS A PREDICTION MODEL

Calvillo-Batlles, Pilar<sup>1</sup>; Muñoz-Núñez, Carlos F<sup>1</sup>; Zaldívar Olmeda, Enrique<sup>2</sup>; Belloch-Ripollés, Vicente<sup>1</sup>; Martí-Bonmatí, Luis<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>2</sup> Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>3</sup> Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

<sup>4</sup> Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología.

### Keywords:

Coronavirus;  
SARS;  
MERS;  
Influenza A H1N1;  
Secuelas;  
Imagen médica.

### Palabras clave:

Coronavirus;  
SARS;  
MERS;  
H1N1 influenza A;  
Sequels;  
Diagnostic imaging.

### Resumen

El conocimiento de las secuelas de afectación pulmonar tras la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es todavía limitado dado el poco tiempo de seguimiento. En este trabajo se revisan las publicaciones con seguimiento radiológico una vez superada la infección causada por otros virus descritos con anterioridad, que tienen al pulmón como órgano diana y que ocasionan un daño probablemente similar: los coronavirus causantes del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y del Síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV), y el virus influenza A-subtipo H1N1. El daño pulmonar ocasionado por estos virus deriva en una afectación intersticial de lenta resolución, con una probable correlación con las pruebas funcionales respiratorias. La mayor extensión de las secuelas se ha asociado a una mayor edad y una mayor gravedad del cuadro clínico infeccioso. Sin embargo, todavía se desconocen los hallazgos pulmonares observados en la imagen y su repercusión funcional a largo plazo.

### Abstract

Knowledge of lung sequelae after coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still limited given the short follow-up time. In this work, publications with a follow-up of radiological findings once the infection caused by other previously described viruses that have the lung as their target organ and that cause probably similar changes are reviewed, including the coronaviruses that cause Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), and influenza A-subtype H1N1 virus. Lung damage caused by these viruses leads to slow-resolution interstitial disease, with variable correlation with respiratory function tests. The greater extension of the sequelae has been associated with an older age and a greater severity of the infectious clinical picture. However, the pulmonary imaging findings and their long-term functional impact are still unknown.

### ABREVIATURAS

**COVID-19:** Enfermedad producida por el Coronavirus SARS-CoV-2 en 2019

**MERS:** Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

**MERS-CoV:** Coronavirus causante del MERS

**SARS:** Síndrome Respiratorio Agudo Severo

**SARS-CoV:** Coronavirus causante de la SARS

**SARS-CoV-2:** Coronavirus tipo 2 causante de la COVID-19

**SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

### INTRODUCCIÓN

Los virus respiratorios raramente provocan cuadros de neumonía grave y la mayoría de las veces curan sin secuelas manifiestas. El conocimiento de las secuelas de afectación pulmonar tras la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es todavía limitado dado el poco tiempo de seguimiento, aunque se reconoce su presencia en casos aislados. En este sentido, es importante reconocer que las epidemias víricas con un comportamiento similar a la enfermedad por coronavirus

### Autor para la correspondencia

Luis Martí Bonmatí  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: luis.marti@uv.es

de 2019 (COVID-19) han demostrado que puede desarrollarse un daño pulmonar extenso e incluso complicarse con un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y con secuelas pulmonares. Entre estos virus semejantes al SARS-CoV-2 se encuentran el coronavirus SARS-CoV que desencadenó el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en 2003, el virus influenza A subtipo H1N1 de 2009 y el coronavirus MERS-CoV que ocasionó en 2014 el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS).

Los experiencia recogida a partir de estas pandemias ha sido de utilidad para reconocer las manifestaciones por imagen de la COVID-19 (1,2). Del mismo modo, el conocimiento de sus secuelas pulmonares puede servirnos de modelo estimativo para la COVID-19. Las series publicadas sobre el seguimiento de estas otras viriasis describen los cambios acaecidos en poblaciones con un tamaño muestral usualmente pequeño y con controles radiológicos limitados a unos pocos meses tras superar la enfermedad (3,4,5,6,7,8,9). No obstante, esta información previa puede ser de utilidad para estimar las secuelas del SARS-CoV-2 dado que las publicaciones de hallazgos en TC en el seguimiento tras la COVID-19 son todavía escasas (10,11,12).

En este trabajo se revisan las secuelas pulmonares descritas en las epidemias víricas más recientes producidas por virus similares al SARS-CoV-2 con el objetivo de mejorar la interpretación y estimar la mejor adecuación de las pruebas de imagen en pacientes que han pasado la COVID-19.

### HALLAZGOS PULMONARES TRAS LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS

Los coronavirus humanos son una extensa familia. En ella se incluyen virus que ocasionan habitualmente resfriados comunes durante los meses de invierno y otros que han originado pandemias importantes con un espectro clínico que abarca desde la ausencia de síntomas hasta cuadros respiratorios graves y potencialmente letales. Describiremos a continuación los cambios y las secuelas conocidas tras la infección por el SARS-CoV y el MERS-CoV.

#### SARS-CoV

La infección por el SARS-CoV comenzó en noviembre de 2002 en el sur de China, expandiéndose rápidamente a varios países del mundo con diversas oleadas. Confirmados, se registraron 8.422 casos con 916 muertes (13).

En las exploraciones radiológicas, el principal hallazgo fue la afectación intersticial pulmonar con reticulación, descrito a partir de las dos semanas de la enfermedad (14). En algunos pacientes que habían sufrido SDRA la reticulación se acompañó de quistes parenquimatosos sin relación con la necesidad de

ventilación asistida ni con la duración de esta (15). La TC realizada a las 4 semanas continuó mostrando una afectación intersticial como reticulación, en ocasiones acompañada de dilataciones bronquiales, en el 55% de pacientes (14). En otro estudio con control radiológico a las 5 semanas después de la fase aguda se observaron anomalías pulmonares en un alto porcentaje de casos, con áreas de densidad en vidrio esmerilado, consolidación, engrosamiento intersticial, bandas parenquimatosas y bronquiectasias por tracción. Estos hallazgos, interpretados inicialmente como fibrosis, incluyeron las bandas parenquimatosas, las bronquiectasias por tracción y los engrosamientos intersticiales irregulares. La mayoría de estos cambios fueron poco extensos, observándose en el 62% de los pacientes, principalmente en aquellos de mayor edad y más graves, con ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), tratados con metilprednisolona y con mayor extensión de las opacidades en la radiografía de tórax durante la enfermedad (3). Es decir, la afectación más extensa y grave se asoció a cambios persistentes interpretados como fibróticos en las pruebas de imagen.

Otro estudio de seguimiento tras SARS-CoV evidenció a las 8 semanas opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones como hallazgos persistentes más frecuentes, y en menor porcentaje las bronquiectasias y el patrón en panal. La extensión de estas alteraciones se relacionó con la gravedad y duración de la infección, en concreto con la necesidad de bolos de corticoides, la duración de la fiebre, la persistencia de partículas de coronavirus en los macrófagos alveolares, el título de anticuerpos SARS-CoV, el número de células T e, inversamente, con la ratio CD4/D8. En la gran mayoría de casos los hallazgos se resolvieron completamente a los 3 meses (4), habiéndose descrito sin embargo en otra revisión (5) la persistencia de anomalías pulmonares en el 75% de pacientes en el control a los 6 meses, con presencia radiológica de áreas de densidad en vidrio deslustrado, engrosamiento de septos interlobulillares, reticulación subpleural, líneas curvilíneas subpleurales, bandas parenquimatosas, patrón en panal y bronquiectasias por tracción. La mayoría de estos pacientes tenían entre 1 y 3 segmentos afectados, con mayor frecuencia de afectación en lóbulos inferiores, y como único factor independiente asociado a la presencia de lesiones residuales se identificó al empleo de bolos de corticoides por una mayor gravedad de la enfermedad (5). Otro estudio observó que los hallazgos pulmonares se resolvían progresivamente durante los 6 meses siguientes al alta hospitalaria, y que su extensión mostraba una correlación significativa con la edad avanzada y con parámetros de enfermedad grave, como la capacidad de difusión pulmonar ajustada a hemoglobina (16). En la misma línea, otro estudio señala que en las imágenes de TC obtenidas a los 5 meses tras del inicio de los síntomas se observa una disminución significativa, pero con persistencia de la extensión de las opacidades en vidrio esmerilado y la reticulación en el 70% y el 50%, respectivamente. La extensión de esta afectación



residual se correlacionó con el nivel pico de LDH. Esta revisión también evidenció atrapamiento aéreo en el 80% de los pacientes en la TC en espiración obtenida en el seguimiento, independientemente de si habían sufrido SDRA, sin diferencia significativa en los grados de la extensión del atrapamiento entre la TC realizada al debut y a los 5 meses. Su extensión se correlacionó con la edad y el nivel pico de proteína C reactiva (17).

Con respecto a los pacientes pediátricos que han sufrido SARS-CoV, se han estudiado también las alteraciones morfológicas en TC a los 12 meses de seguimiento, demostrándose una afectación residual exclusivamente en niños mayores de 10 años, siendo en general menos frecuente (32%) y más leve que en los adultos. La mayoría de estos casos infantiles presentaba realizada a los 6 meses tras el alta un atrapamiento aéreo sin cambios o con empeoramiento respecto a la TC previa y, en menor medida, reticulación o cicatrices, sin bronquiectasias ni patrón en panal. Estos cambios pulmonares crónicos se correlacionaron con el grado de linfopenia y con la extensión de las opacidades pulmonares en su presentación. El atrapamiento aéreo se detectó en las adquisiciones de la TC obtenidas en espiración pero no en las obtenidas en inspiración, por lo que su presencia puede estar infraestimada al no realizarse habitualmente la TC en espiración (18).

En este mismo sentido, y con respecto a la correlación con pruebas funcionales, los casos con mayor duración de la fiebre y necesidad de tratamiento más agresivo presentaron una alteración de la difusión pulmonar con una afectación radiológica durante la enfermedad con persistencia de cambios a las 4 semanas en el 20% de pacientes. Tanto durante la fase aguda como en el seguimiento no se observó una correlación adecuada entre la imagen y la función respiratoria, existiendo casos con alteración funcional respiratoria pero pruebas de imagen sin hallazgos relevantes (19).

La correlación con las pruebas funcionales puede estar influida por el tipo de afectación radiológica. Así, en otra revisión con TC de control a las 4 semanas tras el alta hospitalaria se observó que los pacientes con hallazgos radiológicos de fibrosis presentaban peores resultados en las pruebas funcionales respiratorias (disminución del volumen espiratorio máximo en un segundo, la capacidad vital forzada, la capacidad pulmonar total, el volumen residual y la capacidad de difusión pulmonar) frente a aquellos que únicamente tenían opacidades en vidrio deslustrado (20). En este mismo sentido, otra serie de 13 pacientes con SDRA por SRAS-CoV y TC de control a los 6 meses del alta hospitalaria describió cambios de fibrosis con una leve alteración residual de la función pulmonar en más del 50% de pacientes (21).

La anatomía patológica ha evidenciado que las lesiones residuales observadas en pacientes que habían sufrido SARS-CoV se corresponden con una proliferación fibroblástica intersticial y, en menor medida, intraalveolar (22).

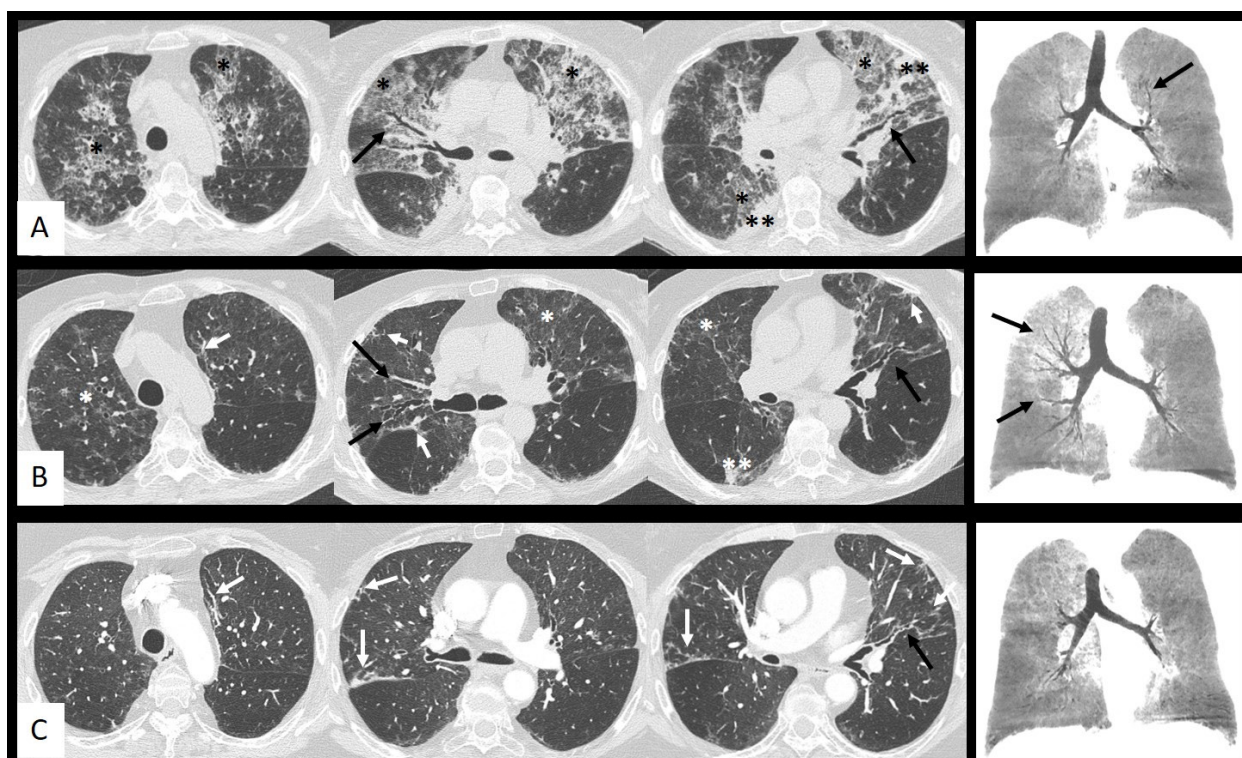
## **MERS-CoV**

La infección por el MERS-CoV se reportó inicialmente en Arabia Saudita en 2012. Su expansión internacional tuvo una elevada morbilidad con 882 fallecidos confirmados a finales del 2020. El contagio persona-persona requiere un contacto mucho más estrecho que otros coronavirus. Debido a esta menor propagación son más escasas las publicaciones sobre sus hallazgos de imagen y estudios a largo plazo. Inicialmente se observaron principalmente opacidades de densidad en vidrio deslustrado con una distribución periférica de predominio en los campos inferiores (23). En el seguimiento de 36 pacientes con radiografía de tórax entre 1 y 10 meses (con una media de mes y medio) se observó una reticulación intersticial pulmonar en 1 de cada 3 pacientes. De nuevo, estos casos con hallazgos permanentes se asociaban a más días de ingreso en UCI, mayor edad, mayor afectación en la radiografía de tórax y niveles pico más altos de LDH (7). En un paciente joven el control a los 23 días del inicio de la fiebre mostró en la radiografía de tórax una marcada disminución de las opacidades y en la TC focos de densidad en vidrio y nódulos residuales junto con el desarrollo de una consolidación en lóbulo inferior izquierdo con pérdida de volumen y bronquiectasias por tracción interpretadas como fibrosis (24).

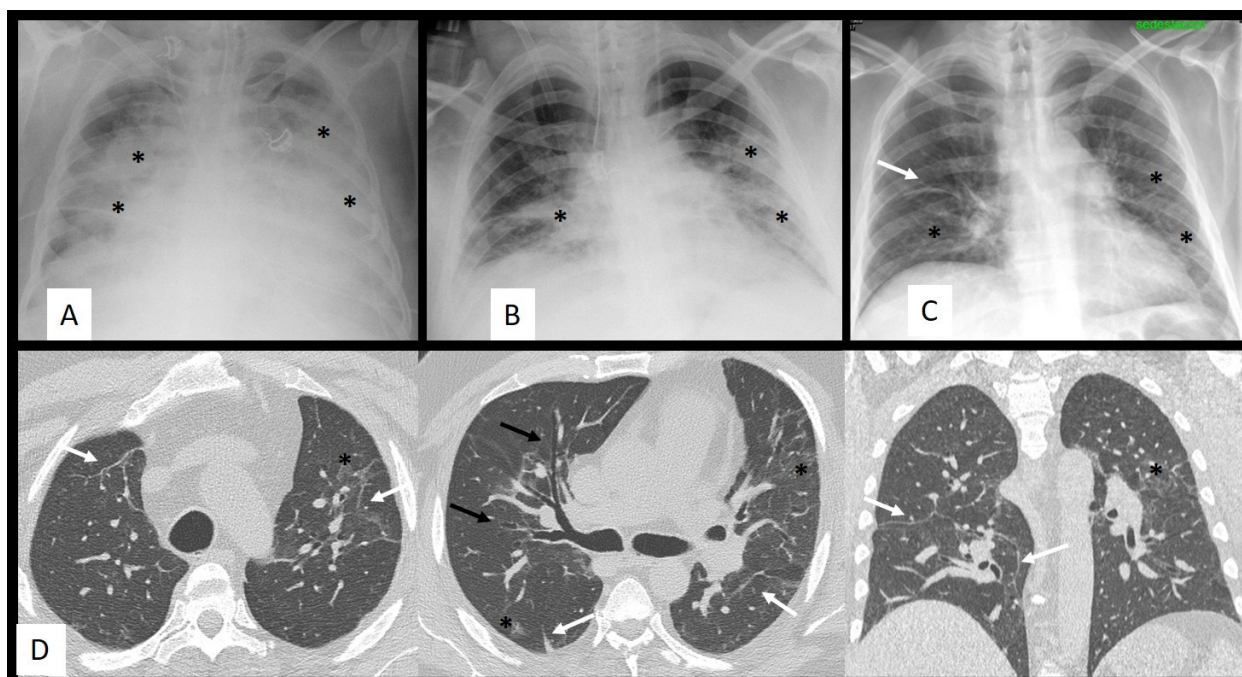
## **Influenza A H1N1**

El virus influenza causante de la gripe A ha sido hasta hoy el responsable de las epidemias y pandemias más importantes, pudiendo también presentarse como casos esporádicos en grupos más reducidos. El virus influenza A subtipo H1N1 de origen porcino emergió en México y se extendió durante la primavera del 2009, ocasionando en algunos casos un SDRA e incluso la muerte, con 201.200 fallecimientos registrados en un año (25).

Desde la primera semana del inicio de los síntomas se describieron en las imágenes radiológicas opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones y hallazgos interpretados como fibrosis, incluyendo líneas lisas intralobulillares, opacidades reticulares, leves bronquiectasias por tracción, bandas parenquimatosas, opacidades lineales e interfaces irregulares. En la segunda semana tras el inicio de los síntomas las líneas lisas intralobulillares, otras opacidades reticulares y los septos interlobulillares engrosados asociados a las opacidades en vidrio progresaron y alcanzaron su máxima extensión. En la tercera semana se observó el pico de estos hallazgos de posible fibrosis, y partir de las 4 semanas un 13% de los pacientes desarrolló atrapamiento aéreo no observable en la TC inicial. El atrapamiento aéreo se localizó principalmente en las regiones pulmonares anteriores. Todos los pacientes habían recibido ventilación prolongada. El atrapamiento aéreo no se observó en pacientes sin ventilación o con ventilación de corta duración. El 21% de los pacientes tuvo derrame pleural, uni o bilateral, que disminuyó progresivamente en las TC de control, y un 6% neumomediastino. La extensión de la afectación pulmonar fue mayor, tanto en las TC inicial como en las de seguimiento, en el grupo de pacientes más graves (Figura 1) (26).



**Figura 1.** Evolución de los hallazgos en TC torácica de paciente con gripe A H1N1. A la derecha reconstrucciones coronales con mínima intensidad de proyección. **A. Episodio agudo**, fase pico de la afectación pulmonar: extensas áreas bilaterales de aumento de densidad en vidrio deslustrado con reticulación en su interior (\*) y pequeñas consolidaciones (\*\*) con predominio en campos superiores y algunas dilataciones bronquiales en el seno de las opacidades (flechas negras). **B. Dos meses después:** disminución de densidad y tamaño de las opacidades (\*) (\*\*) en evolución a opacidades lineales irregulares y bandas parenquimatosas (flechas blancas) con progresión de las dilataciones bronquiales (flechas negras). **C. Dos años después:** resolución casi completa de las opacidades iniciales y de la mayoría de las dilataciones bronquiales (flecha negra), dejando como lesiones residuales opacidades lineales irregulares y bandas parenquimatosas (flechas blancas).



**Figura 2.** Evolución de los hallazgos en RX tórax (arriba) y TC torácica (abajo) de paciente con gripe A H1N1. **A. Paciente con distrés respiratorio.** Consolidaciones pulmonares bilaterales (\*). **B. Dos semanas después:** disminución de tamaño y densidad de las consolidaciones (\*). **C. Tres meses después:** banda parenquimatososa en LSD (flecha) y escasas opacidades pulmonares bilaterales (\*). **D. TC torácica. Siete meses después.** Reconstrucción en plano coronal a la derecha. Bandas parenquimatosas (flechas blancas), algunas pequeñas dilataciones bronquiales (flechas negras) y escasas opacidades de densidad en vidrio deslustrado (\*).

Tabla 1.- RESUMEN DE LA AFECTACIÓN PULMONAR RESIDUAL OBSERVADA EN EPIDEMIAS VÍRICAS SIMILARES EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS.

VIRUS	SARS-CoV	Influenza AH1N1	MERS-CoV	SARS-CoV2
Año de origen	2002	2009	2012	2019
Hallazgos residuales *	Reticulación, dilataciones bronquiales, líneas, bandas parenquimatosas áreas de densidad en vidrio deslustrado, consolidaciones, quistes, panal, atrapamiento aéreo.	Reticulación, engrosamiento de septos interlobulillares, líneas, bandas parenquimatosas, dilataciones bronquiales, distorsión de la arquitectura, áreas de densidad en vidrio deslustrado, quistes atrapamiento aéreo.	Reticulación, consolidación.	Reticulación, áreas de densidad en vidrio deslustrado, consolidaciones, líneas, dilataciones bronquiales, distorsión de la arquitectura, panal.
Tiempo de seguimiento **	2 semanas-6 meses	4 semanas-3 años	1-10 meses	2 semanas-6 meses
Factores asociados a mayor extensión de las lesiones residuales	Gravedad y duración del cuadro clínico infeccioso; extensión de la afectación pulmonar en la fase aguda; edad.	Gravedad y duración del cuadro clínico infeccioso; extensión de la afectación pulmonar en la fase aguda; edad.	Gravedad y duración del cuadro clínico infeccioso; extensión de la afectación pulmonar en la fase aguda; edad.	Gravedad y duración del cuadro clínico infeccioso; extensión de la afectación pulmonar en la fase aguda; edad.
Anatomía patológica	Daño alveolar difuso (agudo) Fibrosis organizada (residual). Microtrombos pulmonares.	Daño alveolar difuso (agudo) Fibrosis organizada (residual).	-	Daño alveolar difuso (agudo) Fibrosis organizada (residual). Microtrombos pulmonares.

\* **Hallazgos residuales:** hallazgos pulmonares descritos en la TC torácica de seguimiento en las diferentes series publicadas. En general, estas series describen una resolución progresiva de los hallazgos, con una prevalencia baja de lesiones residuales.

\*\***Tiempo de seguimiento:** tiempo tras el diagnóstico de la infección en el que se realizó la TC torácica de seguimiento, diferente según series, pero siempre una vez superado el cuadro clínico infeccioso.



La mayoría de pacientes que sobrevivieron a un SDRA por influenza A H1N1 presentaron al año anomalías menores, independientes del empleo o no de ventilación asistida, junto con una disminución de su capacidad de difusión pulmonar. Los hallazgos principales en este seguimiento a largo plazo fue atrapamiento aéreo multifocal, líneas septales levemente distorsionadas y bandas parenquimatosas (Figura 2). En algunos casos se observaron bronquiectasias distales y neumatoceles en pacientes con ventilación asistida (8). En otras series de pacientes con *distrés* secundario a esta infección se observaron hallazgos de fibrosis hasta en el 10% de los casos. (27). También se ha descrito neumonía organizada secundaria en pacientes admitidos en la UCI por insuficiencia respiratoria aguda (28) o que sobrevivieron a un daño alveolar difuso (29). Como caso excepcional de secuela a largo plazo, un paciente previamente sano desarrolló una neumonía intersticial usual un año después de la infección, no relacionado con el *distrés* ni con la ventilación mecánica (30).

En otra serie de seguimiento a los 3 años tras infección por influenza A H1N1, el 71% de los pacientes mostraron en la TC hallazgos residuales consistentes en opacidades en vidrio deslustrado (63%), distorsión de la arquitectura (42%), bandas parenquimatosas (42%), atrapamiento aéreo (38%), reticulación (33%) y bronquiectasias por tracción (8%). Estas secuelas pulmonares se localizaron en las regiones inicialmente afectadas, salvo en pacientes que recibieron ventilación mecánica donde la afectación fue más pronunciada en las regiones anteriores (31). Esta distribución anterior de la reticulación se ha descrito en el SDRA por diferentes causas y su extensión se ha correlacionado fuertemente con la duración de la ventilación manométrica controlada, con una relación inspiración/expiración inversa y con la ventilación mecánica a presión positiva o a altas dosis de oxígeno (32,33).

#### SIMILITUDES CON LA INFECCIÓN POR SARS-COV2

El patrón de afectación pulmonar más descrito en biopsias y autopsias de pacientes con COVID-19, influenza H1N1 y SARS es el daño alveolar difuso, sustrato histológico del SDRA, en la fase aguda, y la fibrosis organizada como secuela. Ambos patrones pueden coexistir, reflejando una transición precoz de la fase aguda hacia la cronicidad del daño alveolar difuso (34). En base a estos resultados, es esperable que las secuelas pulmonares de estas infecciones víricas sean similares, aunque su presentación pueda tener diferentes expresiones. Así, los microtrombos pulmonares se han registrado con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 y SARS en comparación con influenza H1N1, pudiendo condicionar una diferente evolución. Además, la progresión a fibrosis tardía registrada en las neumonías víricas es poco frecuente, estando normalmente asociada a una enfermedad grave o prolongada con más de 4 semanas desde el inicio de los síntomas (34).

La evolución de los hallazgos radiológicos nos indica que en la COVID-19 la edad y la gravedad del cuadro clínico se asocian a una resolución más lenta (10) y al desarrollo de fibrosis (11) de forma similar a lo observado en las neumonías víricas revisadas en este estudio. En general, el porcentaje acumulado de resolución completa con TC está sobre el 50% a las dos semanas, siendo este corte temporal un buen momento para el control precoz (10). Como factores predictores independientes para que se desarrollen los cambios de fibrosis en la TC a los 6 meses de la infección se han identificado la edad, la duración de la estancia hospitalaria, el síndrome de *distrés* respiratorio, la ventilación mecánica no invasiva y la extensión de la afectación pulmonar en la TC inicial (11).

En la *tabla 1* se resumen las características de la afectación pulmonar residual observada en epidemias víricas similares al SARS-CoV-2 en las dos últimas décadas.

#### CONCLUSIÓN

El daño pulmonar ocasionado por los diversos coronavirus y por el virus influenza A puede ocasionar una afectación intersticial de lenta resolución, con una discreta correlación con las pruebas funcionales respiratorias. La extensión de las secuelas se relaciona con la mayor gravedad del cuadro clínico infeccioso. Entre estas secuelas cabe esperar cambios permanentes de fibrosis intersticial y en menor medida atrapamiento aéreo. Su prevalencia debe establecerse comparando con los estudios previos y empleando la misma modalidad y protocolo de imagen. Es conveniente seguir la evolución de los cambios pulmonares hasta su resolución, independientemente del estado de las pruebas funcionales respiratorias, para determinar la cronicidad de las lesiones y su repercusión funcional.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Roentgenol*. 2020; 214(5):1078–82.
2. Muñoz-Núñez CF, Calvillo-Batlles P, Estellés P, Oprisan A, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L. Radiología y COVID-19: Un Repaso a una Actuación. *An RANM*. 2020; 137(02):121–32.
3. Antonio GE, Wong KT, Hui DSC et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology*. 2003; 228(3):810–5.
4. Wang CH, Liu CY, Wan YL et al. Persistence of lung inflammation and lung cytokines with

- high-resolution CT abnormalities during recovery from SARS. *Respir Res.* 2005; 6(1):42.
5. Ng CK, Chan JWM, Kwan TL et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax.* 2004; 59(10):889-91.
6. Das KM, Lee EY, Al Jawder SE et al. Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 205(3):W267-274.
7. Das KM, Lee EY, Singh R et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017; 27(3):342-9.
8. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest.* 2012; 142(3):583-92.
9. Brodoefel H, Vogel M, Spira D et al. Herpes-Simplex-Virus 1 pneumonia in the immunocompromised host: high-resolution CT patterns in correlation to outcome and follow-up. *Eur J Radiol.* 2012; 81(4):e415-420.
10. Liu D, Zhang W, Pan F et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020; 21:125.
11. Han X, Fan Y, Alwalid O et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021; 26:203153.
12. Muñoz-Núñez CF, Calvillo-Batlles P, Zaldívar Olmeda E, Belloch-Ripollés V, Martí-Bonmatí L. Valoración radiológica de las secuelas pulmonares en la COVID-19. *An RANM.* 2020; 137 (03): 298-304.
13. Chan-Yeung M, Xu R-H. SARS: epidemiology. *Respirol Carlton Vic.* 2003; 8 Suppl:S9-14.
14. Ooi GC, Khong PL, Müller NL et al. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology.* 2004; 230(3):836-44.
15. Joynt GM, Antonio GE, Lam P et al. Late-stage adult respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome: abnormal findings at thin-section CT. *Radiology.* 2004; 230(2):339-46.
16. Wong K, Antonio GE, Hui DSC et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28(6):790-5.
17. Chang YC, Yu CJ, Chang SC et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology.* 2005; 236(3):1067-75.
18. Chu WCW, Li AM, Ng AWH et al. Thin-Section CT 12 Months After the Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome in Pediatric Patients. *Am J Roentgenol.* 2006; 186(6):1707-14.
19. Xie L, Liu Y, Hao F et al. Prognostic analysis of lung function and chest X-ray changes of 258 patients with severe acute respiratory syndrome in rehabilitation after discharge. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 2004; 27(3):147-50.
20. Hsu HH, Tzao C, Wu CP et al. Correlation of High-Resolution CT, Symptoms, and Pulmonary Function in Patients During Recovery From Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest.* 2004; 126(1):149-58.
21. Chiang CH, Shih JF, Su WJ, Perng RP. Eight-month prospective study of 14 patients with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(11):1372-9.
22. Paul NS, Roberts H, Butany J et al. Radiologic Pattern of Disease in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: The Toronto Experience. *RadioGraphics.* 2004; 24(2):553-63.
23. Das KM, Lee EY, Enani MA et al. CT Correlation With Outcomes in 15 Patients With Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Am J Roentgenol.* 2015; 204(4):736-42.
24. Choi WJ, Lee KN, Kang EJ, Lee H. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infection: A Case Report of Serial Computed Tomographic Findings in a Young Male Patient. *Korean J Radiol.* 2016; 17(1):166-70.
25. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(9):687-95.
26. Li P, Zhang JF, Xia XD et al. Serial evaluation of high-resolution CT findings in patients with pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. *Br J Radiol.* 2012; 85(1014):729-35.
27. Mineo G, Ciccarese F, Modolon C, Landini MP, Valentino M, Zompatori M. Post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia: role of follow-up CT. *Radiol Med (Torino).* 2012; 117(2):185-200.
28. Cornejo R, Llanos O, Fernández C et al. Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: bcr0220102708.
29. Marchiori E, Zanetti G, Fontes CAP et al. Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011; 80(3):e500-504.
30. Baietto G, Davoli F, Turello D et al. Delayed Pulmonary Fibrosis (Usual Interstitial Pneumonia) in a Patient With Previous Uncomplicated H1N1-Associated Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51(7):363-4.
31. Xing ZH, Sun X, Xu L et al. Thin-section Computed Tomography Detects Long-term Pulmonary Sequelae 3 Years after Novel Influenza A Virus-associated Pneumonia. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128(7):902-8.
32. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology.* 1999; 210(1):29-35.



33. Nöbauer-Huhmann IM, Eibenberger K, Schaefer-Prokop C et al. Changes in lung parenchyma after acute respiratory distress syndrome (ARDS): assessment with high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2001; 11(12):2436–43.
34. Hariri LP, North CM, Shih AR et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza. *Chest.* 2021; 159(1):73–84.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

---

#### Si desea citar nuestro artículo:

Calvillo-Batlles P, Muñoz-Núñez C, Zaldívar Olmeda E, Belloch-Ripollés V, Martí-Bonmatí L. Secuelas pulmonares descritas en imagen torácica en pandemias víricas previas al SARS-CoV-2 como modelo de predicción. *An RANM.* 2021;138(01): 52–59. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev06

---

# β-TALASEMIA INTERMEDIA: TRIPLICACIÓN DE GENES α/β TALASEMIA HETEROCIGOTA EN ESPAÑA

## β-INTERMEDIATE THALASSEMIA: TRIPLICATION OF GENES α / β THALASSEMIA HETEROZYGOUS IN SPAIN

Ropero, Paloma<sup>1,2</sup>; González Fernández, Fernando Ataulfo<sup>1</sup>; Martínez Nieto, Jorge<sup>1,2</sup>; Torres Jiménez, Williana Melissa<sup>3</sup>; Benavente Cuesta, Celina<sup>1</sup>

Grupo Español de Eritropatología

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos

<sup>3</sup> Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Luz (Cuenca)

### Palabras clave:

β-talasemia intermedia;  
Triplicación de genes α;  
Mutaciones en el gen β globina.

### Keywords:

β-thalassemia intermedia;  
α-globin gene triplication;  
β globin gene mutations.

### Resumen

**Objetivos.** Comprobar con datos hematológicos que se puede establecer el diagnóstico y grado clínico de la β-Talasemia intermedia cuando coexisten una triplicación de genes alfa (ααα<sup>anti 3,7</sup>) y una β-talasemia heterocigota.

**Métodos.** Estudio retrospectivo en el que participaron 73 pacientes de origen caucásico, que mostraron simultáneamente triplicación o cuadruplicación de genes α y β-talasemia heterocigota.

El cribado de las mutaciones más frecuentes de α-talasemia, así como la triplicación génica (ααα<sup>anti 3,7</sup>) se llevó a cabo mediante PCR multiplex seguida de hibridación inversa y se confirmó mediante MLPA. El diagnóstico molecular de β-talasemia se realizó mediante secuenciación automática según el método de Sanger.

**Resultados.** Se han clasificado los genotipos en tres grupos según el número de genes α globina y la severidad de la alteración en el gen β globina. Todos presentaron una mutación en el gen β-globina (β<sup>0</sup>-talasemia, β<sup>+</sup>-talasemia severa y β<sup>+</sup>-talasemia leve). El grupo I pacientes que han coheredado 6 genes α y los grupos II y III 5 genes α globina. En el grupo III los pacientes eran portadores de mutaciones que afectan a los genes β y δ globina. Los parámetros hematológicos más significativos fueron los niveles de hemoglobina, el volumen corpuscular medio, el ancho de distribución y el porcentaje de Hb fetal.

**Conclusiones.** En el grupo I la coheradabilidad de 6 genes alfa globina, ya sea triplicación homocigota (ααα/ααα) o cuadruplicación heterocigota (αααα/αα), con una β-talasemia heterocigótica da como resultado una anemia de severa a moderada que puede requerir de terapia transfusional, siendo la severidad de la mutación del gen β-globina la que determinaría la variación clínica. Los pacientes del grupo II fenotípicamente se comportaron como talasemia intermedia leve. Finalmente, los pacientes del grupo III se comportaron como rasgo talasémico ya que todos eran portadores de mutaciones que aumentan la sobreexpresión de los genes γ.

### Abstract

**Objectives.** Check with hematological data that the diagnosis and clinical grade of β-thalassemia intermedia can be established when a triplication of genes alpha (ααα<sup>anti 3,7</sup>) and heterozygous β-thalassemia are coherent.

**Methods.** Retrospective study in which 73 patients of Caucasian origin participated, who simultaneously showed a tripling or quadrupling of the genes α and heterozygous β-thalassemia.

Screening for the most frequent α-thalassemia mutations, as well as gene triplication (ααα<sup>anti 3,7</sup>) was carried out by multiplex PCR followed by reverse hybridization and confirmed by MLPA. The molecular diagnosis of β-thalassemia was carried out by automatic sequencing according to the Sanger's method.

**Results.** Genotypes have been classified into three groups according to the number of α-globin genes and the severity of the alteration in the β-globin gene. All had a mutation in the β-globin gene (β<sup>0</sup>-thalassemia, severe β<sup>+</sup>-thalassemia, and mild β<sup>+</sup>-thalassemia). Group I patients who have inherited 6 α globin genes. Group II and group III have inherited 5 α globin genes. In group III, the patients were carriers of mutations affecting the β and δ globin genes. The most significant hematological parameters were hemoglobin levels, mean corpuscular volume, red deep width, and percentage of fetal hemoglobin.

### Autor para la correspondencia

Paloma Ropero

Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos

C/ Profesor Martín Lagos s/n · 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 303 321 | E-Mail: paloma.ropero@salud.madrid.org

FENOTIPO DE LA β-TALASEMIA INTERMEDIA

Paloma Ropero, et al.

An RANM. 2021;138(01): 60 - 71

**Conclusions.** In group I, patients who have inherited of 6  $\alpha$  globin genes, either by homozygous triplication ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ) or heterozygous quadruplication ( $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ), with heterozygous  $\beta$ -thalassemia results in severe to moderate anemia that may require transfusion therapy, being the severity of the  $\beta$ -globin gene mutation that would determine the clinical variation. Group II patients behaved phenotypically like mild thalassemia intermedia. Finally, group III patients behaved like a thalassemic trait since all were carriers of mutations that increase the overexpression of  $\gamma$  genes.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes talasémicos constituyen las enfermedades genéticas más comunes en todo el mundo. Comprenden un grupo complejo muy heterogéneo de trastornos de la hemoglobina (Hb), caracterizados por el defecto de síntesis de una o más cadenas de globina. Según la cadena de globina que se encuentra disminuida o ausente, se clasifican en  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma\delta$  o  $\epsilon\gamma\delta\beta$ . Se heredan de forma autosómica recesiva y se caracterizan por una extrema diversidad de fenotipos, lo que hace que el diagnóstico sea un verdadero reto (1, 2).

El espectro de las  $\beta$ -talasemias es amplio, va desde la  $\beta$ -talasemia mayor ( $\beta$ -TM) que se caracteriza por una anemia severa a partir de los primeros años de vida, erigiéndose como una enfermedad grave transfusión-dependiente, a formas leves, generalmente heterocigotos con anemia microcítica e hipocromas sin manifestaciones clínicas evidentes, conocidas como  $\beta$ -talasemia menor, y formas intermedias [ $\beta$ -talasemia intermedia ( $\beta$ -TI)] no transfusión-dependientes (3, 4).

El término  $\beta$ -TI fue sugerido por vez primera en 1955 para describir pacientes que tenían manifestaciones clínicas que resultaban ser demasiado graves para denominarse  $\beta$ -talasemia menor y a la vez, demasiado leves para llamarse  $\beta$ -TM (5).

Aunque la  $\beta$ -TI carece de correlación molecular específica y el diagnóstico sigue siendo en gran parte clínico, se ha descrito una asociación

genotipo/fenotipo de modo que la base genética de la diversidad fenotípica vendría determinada por moduladores genéticos. La mayoría de los pacientes con  $\beta$ -TI son homocigotos o heterocigotos compuestos para la  $\beta$ -talasemia, lo que significa que ambos loci de  $\beta$ -globina están afectados y la enfermedad tiene un patrón genético recesivo. La amplia diversidad de mutaciones que afecta al gen  $\beta$ -globina (HBB), van desde las mutaciones leves del promotor ( $\beta^+$ -talasemia leve) que causan una ligera reducción en la producción de la cadena  $\beta$ -globina, pasando por las  $\beta^+$ -talasemias, donde la producción de cadena  $\beta$ -globina está disminuida, hasta las  $\beta^0$ -talasemias con ausencia total de cadena  $\beta$ -globina. La heterocigocidad compuesta para estas mutaciones proporciona un amplio espectro de fenotipos clínicos (6). Con menor frecuencia, se observa la afectación de un solo un locus de  $\beta$ -globina, siendo el otro completamente normal; así, en estos casos, la  $\beta$ -TI es de herencia autosómica dominante como en el caso de las hemoglobinas hiperinestables (7). Otros moduladores genéticos son aquellos que están directamente involucrados en el desequilibrio de las cadenas  $\beta$ -globina. La homocigocidad o doble heterocigocidad con una sobre-expresión de las cadenas  $\gamma$  de globina, bien porque uno de los alelos o los dos se correspondan con una  $\delta\beta$ -talasemia, o porque se asocian a alteraciones moleculares en el mismo locus o en otro diferente que condicionan un incremento de la síntesis de cadenas  $\gamma$ -globina (8). También el aumento de la producción de cadenas de  $\alpha$ -globina por una triplicación o cuadruplicación de genes  $\alpha$  ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$  o  $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) asociado con una  $\beta$ -talasemia heterocigota se ha visto que podría cursar como una -TI (9) (Tabla 1).

Tabla 1.- BASES MOLECULARES DE LA  $\beta$ -TALASEMIA INTERMEDIA

Homocigocidad o doble heterocigocidad para genes $\beta^+$ talasémicos
Combinación de un gen $\beta^0$ -talasémico con un $\beta^+$ -talasémico leve
Variantes de hemoglobinas hiperinestables en estado heterocigoto ( $\beta$ -talasemia dominante)
Presencia de factores genéticos que sobre expresen las cadenas $\gamma$ de globina $\delta\beta$ -talasemia Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPHF)
$\beta$ -talasemia heterocigota asociada a un aumento de la producción de cadenas de $\alpha$ -globina [( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ), ( $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) o ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ )]
Homocigocidad o doble heterocigocidad para genes $\beta^{0\delta+}$ talasémicos asociados a una $\alpha$ -talasemia

El objetivo de este trabajo es comprobar, con datos hematimétricos y de manera empírica, si se puede establecer el diagnóstico y grado clínico de la  $\beta$ -TI cuando coexisten una triplicación de genes alfa ( $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ ) y una  $\beta$ -talasemia heterocigota, ya que la triplicación de genes alfa globina es considerado un factor importante en la severidad de la  $\beta$ -talasemia, exacerbando la expresión fenotípica de la misma, al causar un mayor desequilibrio entre las cadenas de globina. Para ello presentamos nuestra experiencia de casos de  $\beta$ -talasemia asociada a una triplicación de genes alfa ( $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ ) en España, en los últimos 10 años en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es un estudio retrospectivo llevado a cabo desde enero de 2010 a diciembre de 2019 y en el que participaron 73 pacientes de origen caucásico, que mostraron simultáneamente triplicación o cuadruplicación de genes  $\alpha$  y  $\beta$ -talasemia heterocigota.

Los parámetros hematológicos y el recuento de reticulocitos fueron determinados con un contador automático de células (Coulter LH750 Analyzer; Beckman Coulter, Brea, CA, USA), incluyendo el análisis morfológico celular.

Los niveles de Hb A2 y Hb F fueron medidos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (VARIANT<sup>TM</sup>; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Las hemoglobinas fueron analizadas por electroforesis capilar zonal siguiendo las instrucciones del fabricante para el sistema Sebia Capillarys Flex (Sebia, Norcross, GA), y mediante HPLC de intercambio iónico siguiendo las pautas del fabricante para el programa corto de  $\beta$ -talasemia de BioRad Variant II (Bio-Rad, Hercules, CA).

Tras el aislamiento del ADN genómico con un método automático (Biorobot<sup>®</sup> EZ1; Qiagen GmbH, Hilden, Germany), el ADN genómico fue cuantificado con un NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Wilmington, DE, EE. UU).

El cribado de las mutaciones más frecuentes de  $\alpha$ -talasemia así como la triplicación génica ( $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ ) se llevó a cabo mediante PCR multiplex seguida de hibridación inversa con un kit comercial Alpha-Globin StripAssay (ViennaLab Diagnostic GmbH, Vienna, Austria) y se confirmó mediante Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), este análisis se llevó a cabo utilizando el kit MLPA (SALSA MLPA KIT P140 HBA; MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands). El diagnóstico molecular de  $\beta$ -talasemia se realizó mediante secuenciación automática según el método de Sanger previamente descrito (10).

En el estudio descriptivo de los datos las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango

intercuartílico (RIQ). En la comparación de los parámetros entre los grupos de estudio se evalúa la asociación mediante los test no paramétricos test de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis en función de si son dos grupos o más, respectivamente. Se usan estos test no paramétricos debido a que los grupos tienen un pequeño tamaño muestral. Para todas las pruebas se acepta un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realiza mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics v.2°.

Todos los índices hematológicos y hallazgos clínicos fueron llevados a cabo con el consentimiento informado previo de los pacientes. Y todos los experimentos fueron realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Setenta y tres pacientes, 33 hombres y 40 mujeres, con un rango de edad de entre 5 meses y 65 años, presentaron  $\beta$ -talasemia heterocigota asociada a triplicación de genes alfa globina ( $\alpha\alpha^{\text{anti } 3.7}$ ).

Genéticamente, todos fueron portadores de una única alteración en el gen HBB, identificándose 11 mutaciones diferentes. Estas mutaciones del gen  $\beta$  son: cinco  $\beta^0$ -talasemia que agrupan al 64.4 % de los pacientes; 2  $\beta^+$ -talasemia severa en el 21.9 % de los casos y 4  $\beta^+$ -talasemia leve en 10 pacientes (13.7 %), siendo la más frecuente con un 36% la mutación de transversión de una C>T en el CD 39 del 2° exón [ $\beta 39(\text{C5}) \text{ Gln>Stop}$ ; HBB:c.118C>T] seguida de la sustitución de una G>A en el nucleótido 110 del primer intrón [ $\beta \text{ nt } 252 \text{ G>A}$ ; HBB:c.93-21G>A] con un 20.5% (Tabla 2).

Se han clasificado los genotipos en tres grupos según el número de genes  $\alpha$  globina y la severidad de la alteración en el gen globina. El grupo I corresponde a 4 pacientes que han coheredado 6 genes  $\alpha$  y una mutación en el gen HBB que puede ser  $\beta^0$ -talasemia (2 pacientes),  $\beta^+$ -talasemia severa (1 paciente) y  $\beta^+$ -talasemia leve (1 paciente). Los grupos II y III los constituyen pacientes con 5 genes  $\alpha$  globina. El grupo II, está formado por 64 pacientes con  $\beta^0$ -talasemia (45 pacientes),  $\beta^+$ -talasemia severa (15 pacientes) o  $\beta^+$ -talasemia leve (4 pacientes) y el grupo III con 5 pacientes portadores de mutaciones que afectan a los genes  $\beta$  y  $\delta$  globina y que fenotípicamente son considerados como  $\beta^+$ -talasemia leve (Tabla 3).

Aquellos que presentaron  $\beta$ -TI severa (TIS) mostraron entre otros síntomas clínicos debilidad, subictericia conjuntival, cálculos biliares, esplenomegalia y pérdida de peso con palidez. Mientras que los que fueron clasificados como  $\beta$ -TI leve (TIL) mostraron retraso del crecimiento enlentecido, algunos, pubertad retrasada y esplenomegalia y otros, problemas óseos. En los rasgos talasémicos (RT) la mayoría presentaron fatiga, sensación de mareo, dolor de cabeza y palidez de piel.

Desde el punto de vista hematológico se dice que en la  $\beta$ -TI los niveles de Hb se sitúan por encima de 7 g/dL. En nuestro estudio y dentro de cada grupo la diferenciación entre TIS, TIL y RT se hizo en función de estos niveles. Así, pacientes con Hb 7-9 g/dL fueron considerados como TIS; con Hb 9.1-11.5 g/dL como TIL y cuando la Hb >11.5 g/dL fueron clasificados como RT. De tal modo que distribuidos según los grupos quedarían, Grupo I: 2 TIS y 2 TIL; Grupo II: 16 TIS, 39 TIL y 9 RT y Grupo III: 5 RT.

Los valores medios de los parámetros hematológicos de los pacientes asignados a los diferentes grupos y clasificados como TIS, TIL y RT aparecen recogidos en la Tabla 4.

## DISCUSIÓN

En el fenotipo de la talasemia intermedia intervienen diversos factores entre ellos el desequilibrio aumentado de la síntesis de  $\alpha/\beta$  globina, así como la severidad de la mutación de la  $\beta$ -talasemia.

Nuestro laboratorio es centro de referencia en España para el estudio y diagnóstico molecular de hemoglobinopatías estructurales y talasemias, recibiendo anualmente aproximadamente 900 muestras, a todas ellas se le somete al cribado para las mutaciones más frecuentes de  $\alpha$ -talasemia y triplicación génica (11). Desde enero de 2010 hasta diciembre de 2019 se recibieron 8870 muestras, de las cuales 73 individuos mostraron la presencia simultánea de triplicación o cuadruplicación de genes  $\alpha$  y  $\beta$ -talasemia heterocigota. Es la mayor serie publicada de este tipo de asociación.

En España, la frecuencia de la  $\beta$ -talasemia heterocigota es de aproximadamente el 1.5 % mientras que la incidencia de la triplicación de genes  $\alpha$  globina es desconocida (12). De modo que, en nuestro país, la asociación de ambas entidades está poco establecida, de ahí que nos hayamos planteado recopilar todos los casos que mostraron simultáneamente triplicación de genes  $\alpha$  globina y  $\beta$ -talasemia y analizarlos desde el punto de vista hematológico y fenotípico para, comprobar si la influencia de este aumento de genes  $\alpha$  en pacientes portadores de una única mutación en un locus beta globina, presenta un fenotipo de talasemia intermedia en la población española, al igual que en poblaciones de otros países ya estudiadas.

El espectro clínico de la TI es muy amplio, así como el fenotipo hematológico. La anemia, es el primer signo de sospecha y en los pacientes con  $\beta$ -TI puede ser de moderada a leve, con una producción de glóbulos rojos adecuada para mantener niveles de Hb > 7 g/dL y sobrevivir sin necesidad de transfusiones sanguíneas de forma regular; se recomiendan transfusiones cuando existe un descenso evidente de la cifra de Hb < 5 g/dL. Algunos son asintomáticos hasta la edad adulta o manifiestan un fenotipo más benigno. El análisis molecular sigue siendo la herramienta de diagnóstico definitiva para el fenotipo de talasemia intermedia (13,14).

Un total de 11 mutaciones diferentes entre  $\beta^0$ -talasemia,  $\beta^+$ -talasemia severa y  $\beta^+$ -talasemia leve, en el gen HBB, han sido identificadas en nuestra serie, siendo las mayoritarias las  $\beta^0$ -talasemias. Solapándose las mutaciones y el porcentaje con la frecuencia publicada en la población española (12).

Tabla 2.- RELACIÓN DE LAS MUTACIONES IDENTIFICADAS EN EL GEN  $\beta$ -GLOBINA RESPONSABLES DE  $\beta$ -TALASEMIA

Mutación	Nombre HGVS	Nº casos (frecuencia alélica %)	Fenotipo
CD39 (C>T)	HBB:c.118C>T	26 (35.6)	$\beta^0$
IVS-1-nt1 (G>A)	HBB:c.92+1G>A	17 (23.3)	$\beta^0$
IVS-1-nt110 (G>A)	HBB:c.93-21G>A	15 (20.5)	$\beta^+$ Severa
IVS-1-nt6 (T>C)	HBB:c.92+6T>C	4 (5.5)	$\beta^+$ Leve
Spanish ( $\delta\beta$ ) <sup>0</sup> thal	NG_000007.3:g.60375_153285del92911	4 (5.5)	$\beta^+$ Leve
CD82/83 (-G)	HBB:c.251delG	2 (2.7)	$\beta^0$
CDI (ATG>GTG)	HBB:c.1A>G	1 (1.4)	$\beta^0$
CD44 (-C)	HBB:c.135delC	1 (1.4)	$\beta^0$
IVS-II nt-654	HBB:c.316-197C>T	1 (1.4)	$\beta^+$ Severa
Hb E	HBB:c.79G>A	1 (1.4)	$\beta^+$ Leve
Hb Lepore-Baltimore	NG_000007.3:g.63564_70978del	1 (1.4)	$\beta^+$ Leve



Tabla 3.-  $\beta$ -talasemia asociada con triplicaciones del gen  $\alpha$

Grupo	Paciente	Edad/ Sexo	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	ADE (%)	Ret (%)
I	I	14/H	8.3*§	57.5	18.7	17.7	4.4
	II	45/H	6.3*§	88.8	25.9	29.2	2.3
	III	33/M	9.8	73.1	23.2	16.3	3.8
	IV	6m/M	9.7	60.8	18.8	22.9	3.1
II	V	7/M	8.1	60.3	19.8	24.6	3.2
	VI	2/M	8.3	56.2	18.0	19.0	3.0
	VII	30/M	8.3	74.0	22.6	21.2	5.1
	VIII	42/M	8.4	65.6	20.3	17.5	2.3
	IX	5/M	8.5	72.9	22.3	25.8	4.7
	X	16/H	8.6	57.8	18.3	21.6	3.0
	XI	X/H	8.8	60.8	18.8	25.6	2.7
	XII	65/M	8.8	65.9	20.4	23.7	3.0
	XIII	33/M	8.9	62.5	19.8	21.3	2.0
	XIV	32/H	9.1	61.2	19.6	17.1	2.1
	XV	7/M	9.3	57.8	18.4	18.1	2.4
	XVI	32/H	9.3	72.0	21.5	21.1	3.0
	XVII	58/H	9.3	81.3	25.3	26.8	10.4
	XVIII	23/M	9.7	57.9	18.8	21.5	2.0
	XIX**	29/M	9.8	65.1	19.7	19.2	1.9
	XX	29/M	9.8	60.6	20.5	11.7	1.2
	XXI	6/H	9.9	55.8	18.0	21.3	0.8
	XXII	32/M	10.1	59.3	18.7	16.7	12.0
	XXIII	59/H	10.4§	65.4	20.8	17.3	1.3
	XXIV	X/H	10.5	63.7	18.2	18.6	1.9
	XXV	8/H	10.5	65.0	20.0	19.0	0.6
	XXVI	42/H	10.5	70.4	20.8	23.1	3.7
	XXVII	3/H	10.6	58.0	19.0	19.8	0.5
	XXVIII	50/H	10.7	60.2	19.2	17.4	0.8
	XXIX***	X/H	11.1	78.3	23.0	24.9	7.3
	XXX	20/M	7.2**	72.4	20.1	22.5	3.7
	XXXI	20/M	8.3	73.1	22.6	21.2	5.1
	XXXII	34/M	9.0	64.2	21.2	20.9	2.6
	XXXIII	60/M	9.1	74.5	26.0	26.0	5.5
	XXXIV	25/M	9.2	64.4	19.1	16.5	2.1
	XXXV	6m/M	9.4	61.0	20.0	18.0	1.2
	XXXVI	23/M	9.6	63.9	21.1	16.5	1.6
	XXXVII	20/M	9.9	62.1	20.8	14.3	1.1

HbA2 (%)	HbF (%)	Nº genes $\alpha$	Mutación de $\beta$	Severidad $\beta$	Fenotipo
5.0	2.0	aaa/aaa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
2.8	27	aaa/aaa	CD82/83 (-G)	$\beta^0$	TIS
3.9	1.0	aaa/aaa	IVS-I nt-6 (T>C)	$\beta^+$ Leve	TIL
4.3	3.7	aaaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIL
5.2	5.9	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
4.0	5.5	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
4.8	1.2	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
5.2	3.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
3.9	16.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
5.8	3.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
5.5	9.3	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
4.8	1.2	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
4.3	2.7	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIS
4.3	3.5	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.3	1.8	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.6	10.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.0	10.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.8	5.7	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.0	1.6	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
3.6	1.0	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.4	7.3	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.1	2.5	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.0	2.8	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.9	0.8	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.6	1.3	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.5	3.1	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.2	2.1	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.8	0.5	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
5.5	2.7	aaa/aa	CD39 (C>T)	$\beta^0$	TIL
4.8	4.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIS
4.8	1.2	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIS
4.2	10.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL
5.0	4.5	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL
4.8	3.9	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL
3.6	8.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL
5.0	6.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL
5.0	3.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^0$	TIL

II	XXXVIII	24/M	10.2	68.5	21.4	19.7	2.6
	XXXIX	23/H	10.4	60.7	18.4	17.3	1.9
	XL	24/H	10.4	60.7	18.4	17.3	1.9
	XLI	18/H	10.4	65.4	20.8	17.3	1.3
	XLII	X/H	10.5	61.6	19.2	14.8	2.3
	XLIII	10/M	10.6	57.3	18.7	16.8	0.9
	XLIV	19/M	10.7	62.7	21.0	16.1	2.2
	XLV	25/M	11.0	60.0	20.5	15.7	1.1
	XLVI	26/H	12.5	66.1	21.1	15.4	1.0
	XLVII	35/M	9.2	66.5	21.7	33.1	4.4
	XLVIII	X/M	9.0	63.8	18.5	20.9	5.5
	XLIX	12/M	8.8	62.8	19.4	18.4	2.3
	L	X/M	8.1	63.7	19.7	17.9	1.7
	LI	22/M	8.2**	63.4	20.6	16.1	2.4
	LII	5m/M	8.4	78.7	25.6	18.7	2.5
	LIII	21/M	8.6	63.4	20.6	16.1	2.4
	LIV	20/M	10.3	61.2	19.6	17.1	2.1
	LV	10/H	10.8	60.3	18.7	16.6	2.0
	LVI	38/H	11.0	59.3	18.5	16.5	3.0
	LVII	24/H	11.6	60.1	17.2	16.2	1.1
	LVIII	X/H	12.2	58.7	18.8	16.9	0.9
	LIX	27/H	12.4	61.8	19.6	16.6	1.4
	LX	X/M	12.9	63.4	20.0	15.5	1.4
	LXI	X/H	13.4	62.6	20.2	17.0	1.8
	LXII	X/H	13.5	63.3	20.3	16.7	1.3
	LXIII	22/H	13.8	61.0	19.4	15.0	1.5
	LXIV	11/H	10.1	60.2	18.4	16.6	2.2
	LXV	X/M	8.3	74.3	20.9	32.7	2.9
	LXVI	X/M	11.3	75.0	22.2	19.4	0.2
	LXVII	60/H	11.4	74.5	23.5	16.2	1.9
	LXVIII	X/H	12.6	68.7	22.2	14.6	0.6
III	LXIX	4/M	9.4	75.8	21.9	24.8	4.4
	LXX	49/M	12.1	73.2	23.7	23.0	1.3
	LXXI	37/H	12.3	67.7	20.1	23.0	2.2
	LXXII	31/H	14.0	71.9	22.2	24.5	1.6
	LXXIII	X/M	11.9	66.9	22.2	19.4	2.5

H=hombre; M=Mujer; \*transfusión-dependiente; \*\*embarazada; §quelación con deferroxamina; \*\*\*esplenectomizado a los 2 años

4.7	10.1	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
5.0	4.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
5.6	6.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
4.0	2.8	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
4.6	1.5	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
5.0	8.0	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
5.2	2.4	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
3.8	1.8	aaa/aa	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	TIL
5.0	3.0	aaa/-a3.7	IVS-I nt-1 (G>A)	$\beta^o$	RT
4.0	4.5	aaa/aa	CDI (ATG>GTG)	$\beta^o$	TIL
3.9	2.0	aaa/aa	CD44 (-C)	$\beta^o$	TIL
5.6	1.1	aaa/aa	CD82/83 (-G)	$\beta^o$	TIS
4.8	0.8	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIS
4.3	3.5	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIS
1.8	21.7	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIS
4.0	3.0	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIS
4.2	3.1	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIL
4.4	1.2	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIL
3.7	2.0	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	TIL
5.4	1.8	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
4.1	0.8	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
5.3	1.4	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
4.3	0.7	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
4	1.1	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
4.1	0.4	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
4.6	1.0	aaa/aa	IVS-I nt-110 (G>A)	$\beta^+$ Severa	RT
6.6	0.9	aaa/aa	IVS-II nt-654 (C>T)	$\beta^+$ Severa	TIL
3.4	0.5	aaa/aa	IVS-I nt-6 (T>C)	$\beta^+$ Leve	TIL
3.8	0.3	aaa/aa	IVS-I nt-6 (T>C)	$\beta^+$ Leve	TIL
3.8	0.9	aaa/aa	IVS-I nt-6 (T>C)	$\beta^+$ Leve	TIL
3.8	1.5	aaa/aa	Hb E	$\beta^+$ Leve	RT
3.8	14.5	aaa/aa	( $\delta\beta$ ) Spanish	$\beta^+$ Leve	RT
2.3	17.2	aaa/aa	( $\delta\beta$ ) Spanish	$\beta^+$ Leve	RT
3.7	8.5	aaa/aa	( $\delta\beta$ ) Spanish	$\beta^+$ Leve	RT
3.0	14.4	aaa/aa	( $\delta\beta$ ) Spanish	$\beta^+$ Leve	RT
2.5	9.85	aaa/aa	Lepore-Baltimore	$\beta^+$ Leve	RT

Tabla 4.- RESUMEN HEMATIMÉTRICO DE LOS DIFERENTES GRUPOS Y EN FUNCIÓN DEL FENOTIPO

	Grupo I		Grupo II				Grupo III
Fenotipo	TIS N= 2	TIL N= 2	TIS N= 16	TIL N= 39	RT N= 9	Nivel de significación	RT N= 5
Hb (g/dL)	7.3 (6.3-8.3)	9.7 (9.7-9.8)	7.8 (7.2-8.9)	10.0 (8.3-11.4)	12.8 (11.6-13.8)	p= 0.000*	11.9 (9.4-14.0)
VCM (fL)	73.1 (57.5-88.8)	66.9 (60.8-73.1)	65.8 (56.2-78.7)	64.5 (55.8-81.3)	62.8 (58.7-68.7)	p= 0.573	71.1 (66.9-75.8)
HCM (pg)	22.3 (18.7-25.9)	21.0 (18.8-23.2)	20.5 (18-25.6)	20.2 (18.0-26.0)	19.9 (17.2-22.2)	p= 0.795	22 (20.1-23.7)
ADE (%)	23.4 (17.7-29.2)	19.6 (16.3-22.9)	20.7 (16.1-25.8)	19.2 (11.7-32.7)	16 (14.6-17.0)	P= 0.001*	22.9 (19.4-24.8)
Retis (%)	3.3 (2.3-4.4)	3.4 (3.1-3.8)	3.1 (1.7-5.1)	2.7 (0.2-12.0)	1.2 (0.6-1.8)	p= 0.000*	2.4 (1.3-4.4)
HbA2 (%)	3.9 (2.8-5.0)	4 (3.9-4.3)	4.6 (1.8-5.8)	4.5 (3.4-6.6)	4.5 (3.8-5.3)	p= 0.811	3.1 (2.3-3.8)
Hb F (%)	14.5 (2.0-27.0)	2.3 (1.0-3.7)	5.2 (0.8-21.7)	3.7 (0.3-10.1)	1.3 (0.4-3.0)	p= 0.014*	12.9 (8.5-17.2)

Los valores de la distribución se expresan mediante la mediana y rango intercuartílico.

Grupo I: Pacientes que han coheredado  $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$  y  $\beta$ -talasemia heterocigota ( $\beta^0$  o  $\beta^+$ )

Grupo II: Pacientes que han coheredado  $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$  y  $\beta$ -talasemia heterocigota ( $\beta^0$  o  $\beta^+$ )

Grupo III: Pacientes que han coheredado  $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$  y ( $\delta\beta$ ) Spanish o Hb Lepore-Baltimore

TIS: Talasemia Intermedia Severa

TIL: Talasemia Intermedia Leve

RT: Rasgo Talasémico

\* Estadísticamente significativos

En el grupo II los parámetros con más significación fueron la Hb, el Ancho de Distribución Eritrocitario (ADE), el porcentaje de reticulocitos y los niveles de Hb F. Los pacientes con TIS mostraron niveles de hemoglobina en un rango entre 7.2 y 8.9 g/dL; Volumen Corpuscular Medio (VCM) entre 56.2 y 78.7 fL; Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) entre 18 y 25.6 pg; todos presentaron un ADE elevado en una escala entre 16.1 y 25.8 %, y en 9 de ellos los reticulocitos aumentados. En 15 de los 16 pacientes, la cuantificación de la Hb A2 estaba elevada con valores de entre 1.8 y 5.8%. La HbF aumentó de manera variable en 12 de ellos (rango 0,8-21,7%).

Los pacientes del grupo I constituido por 4 casos, son los que tienen 6 genes alfa globina. Tres fueron homocigotos para la triplicación de genes  $\alpha$  globina ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ), dos de ellos con anemia severa, hiperesplenismo, osteopatía y requerimientos transfusionales y en tratamiento quelante con deferroxamina, ambos pacientes presentaron una  $\beta^0$ -talasemia. El tercer caso, sin requerimiento transfusional fue considerado TIL, la severidad de la  $\beta$ -talasemia fue  $\beta^+$ -talasemia leve. Con una clínica compatible con anemia leve, palidez, fatiga e irritabilidad. El cuarto paciente también mostró un fenotipo de TIL, y sin embargo la mutación de la  $\beta$ -talasemia fue severa, pero la distribución de los 6 genes alfa globina correspondió con una cuadruplicación ( $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Hay que destacar que la paciente, cuando se le realizó el estudio contaba con tan solo 6 meses de edad, pero ya tenía pérdida de peso, palidez, esplenomegalia y cabría esperar que con la edad desarrollara TIS. Por tanto, independientemente de la distribución de los 6 genes alfa globina, ya sea triplicación homocigota ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ) o cuadruplicación heterocigota ( $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ), la asociación con una  $\beta$ -talasemia heterocigótica da como resultado una anemia de severa a moderada que puede o no requerir de terapia transfusional, siendo la severidad de la mutación del gen HBB la que determinaría la variación clínica como ya apuntaron Traeger-Synodinos et al. y Sollano et al. (15,16). Respecto a los

datos hematológicos son más severos en los pacientes que muestran TIS, aunque no se han encontrado diferencias a nivel estadístico debido al bajo tamaño muestral (Tabla 4).

El grupo II fue el más numeroso (64 pacientes), todos ellos fueron portadores de cinco genes alfa globina ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) excepto uno que junto a la triplicación en un alelo coheredó también una delección de 3.7 kb ( $\alpha\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ ). Este paciente, según los datos hematimétricos, fue clasificado como RT presentando en el gen HBB una mutación categorizada como severa [IVS-1-nt1 (G>A)], de modo que, aunque tiene una triplicación, al asociarse con la delección 3.7 kb la carga genética de  $\alpha$  globina es 4, por lo tanto, fenotípicamente sería portador de una mutación en el gen HBB y al tener 4 genes alfa su manifestación clínica y de los parámetros eritrocitarios sería como un rasgo talasémico beta sin complicaciones como ya apuntaron Villegas et al en el año 1997 (17).

En este grupo, la mayoría de los pacientes (39/64) mostraron un fenotipo de TIL a pesar de que el 70 % de los pacientes fueron portadores de una  $\beta^0$ -talasemia, por lo que hubiéramos esperado una mayor proporción de pacientes con una expresión fenotípica más severa. Dieciocho presentaron esplenomegalia, 15 crecimiento lento y pubertad retrasada y 8 problemas óseos.



Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de los 3 fenotipos (TIS, TIL y RT) para la cifra de hemoglobina, el ADE, en el número de reticulocitos y en el porcentaje de Hb F. Los parámetros hematimétricos más graves los presentaron los 16 pacientes con TIS, la menor tasa Hb (8.4 g/dL); el mayor porcentaje de Hb F (5.2%), así como el RDW (20.7 %) y los reticulocitos (3.1 %) más altos (Tabla 4) y que presentaron hepatoesplenomegalia, lesiones esqueléticas, retraso del crecimiento y masas paravertebrales.

El análisis posterior de estas variables, estadísticamente significativas, mediante comparaciones 2 a 2 mostró que, hubo diferencias entre los pacientes con TIS y TIL; entre pacientes con TIS y RT, así como entre TIL vs RT para todas las variables. De modo que, en todos estos parámetros, los valores más cercanos a la normalidad los presentan los pacientes con RT y los valores más extremos los pacientes con TIS (Tabla 5).

Desde el punto de vista de la severidad de la alteración de la  $\beta$ -talasemia se observa que el 73% de los casos con una  $\beta^0$ -talasemia se comportan como TIL, donde no hubo lesiones hematopoyéticas extramedulares, y al no haber transfusiones periódicas no se objetivaron lesiones hepáticas ni ninguna de las complicaciones derivadas de la sobrecarga férrica. Cuando la mutación es  $\beta^+$ -talasemia severa la mitad de los pacientes (8/15) presentan TI severa o leve, con más edad presentaron úlceras en las piernas, una de las complicaciones de la TI probablemente como consecuencia a la reducción de la oxigenación tisular que se cree que se debe a la combinación de anemia, hipercoagulabilidad y eritropoyesis ineficaz. Y cuando se corresponde con una  $\beta^+$ -talasemia leve, en el 75% de los casos muestra TIL, frente al 25% que cursa como RT sin complicaciones. Estos resultados vendrían a enriquecer los datos que, de este tipo de asociación, previamente

Tabla 5.- COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS DENTRO DEL GRUPO II. TIS VS TIL, TIS VS RT Y TIL VS RT

Grupo II			
Fenotipo	TIS N= 16	TIL N= 39	Nivel de significación
Hb (g/dL)	7.8 (7.2-8.9)	10.0 (8.3-11.4)	p= 0.000*
ADE (%)	20.7 (16.1-25.8)	19.2 (11.7-32.7)	P= 0.056
Retis (%)	3.1 (1.7-5.1)	2.7 (0.2-12.0)	p= 0.010*
Hb F (%)	5.2 (0.8-21.7)	3.7 (0.3-10.1)	p= 0.617
Grupo II			
Fenotipo	TIS N= 16	RT N= 9	Nivel de significación
Hb (g/dL)	7.8 (7.2-8.9)	12.8 (11.6-13.8)	p= 0.000*
ADE (%)	20.7 (16.1-25.8)	16 (14.6-17.0)	p= 0.000*
Retis (%)	3.1 (1.7-5.1)	1.2 (0.6-1.8)	p= 0.000*
Hb F (%)	5.2 (0.8-21.7)	1.3 (0.4-3.0)	p= 0.008*
Grupo II			
Fenotipo	TIL N= 39	RT N= 5	Nivel de significación
Hb (g/dL)	10.0 (8.3-11.4)	11.9 (9.4-14.0)	p= 0.000*
ADE (%)	19.2 (11.7-32.7)	22.9 (19.4-24.8)	P= 0.003*
Retis (%)	2.7 (0.2-12.0)	2.4 (1.3-4.4)	p= 0.012*
Hb F (%)	3.7 (0.3-10.1)	12.9 (8.5-17.2)	p= 0.007*

Los valores de la distribución se expresan mediante la mediana y rango intercuartílico.

\*Valores estadísticamente significativos

TIS: Talasemia Intermedia Severa

TIL: Talasemia Intermedia Leve

RT: Rasgo Talasémico

publicados en otros países de la cuenca mediterránea como Italia y Grecia, así como en los del cinturón talasémico como India (15,18,19,20), en donde esta asociación está bien establecida y todos coinciden en que cursan como TI ya sea severa o leve con esplenomegalia, retraso en el crecimiento y en el desarrollo hormonal, y también problemas óseos, que pueden o no necesitar terapia transfusional.

El análisis estadístico, independientemente del fenotipo, en relación con la severidad de la mutación de la  $\beta$ -talasemia, sólo arrojó diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con mutaciones  $\beta^0$ -talasemia y  $\beta^+$ -talasemia severa, ya que el número de pacientes con mutaciones  $\beta^+$ -talasemia leve fue muy bajo. Los parámetros que resultaron ser significativos fueron la Hb (9.6 vs 11 g/dL), el ADE (19.8 vs 16.6 %) y el porcentaje de Hb F (4.3 vs 2.9 %), presentando los valores más extremos los pacientes portadores de una  $\beta^0$ -talasemia. La cifra de hemoglobina se va reduciendo con la gravedad del fenotipo. El ADE es más elevado en aquellos pacientes con una  $\beta^0$ -talasemia ya que es un marcador que permite ver cuán diferentes son las poblaciones eritrocitarias, y a mayor gravedad de la talasemia la anisocitosis será más marcada (ADE alto) con 2 poblaciones bien diferenciadas (eritrocitos microcíticos e hipocrómicos y eritrocitos normocíticos y normocrómicos). Y respecto a la Hb F, está aumentada en los portadores de una  $\beta^0$ -talasemia porque al existir menor cantidad de cadena  $\beta$  globina disponible para la formación de dímeros  $\alpha\beta$ , el exceso de cadenas  $\alpha$  se asociará no sólo a las cadenas  $\delta$  globina para conformar la Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) sino también a las cadenas  $\gamma$  globina para el ensamblaje de Hb F, disminuyendo el efecto nocivo de la precipitación intracelular de las cadenas  $\alpha$  no unidas. Estos resultados confirman que la TI es más grave cuando es causada por una  $\beta^0$ -talasemia, que cuando la mutación es debida a una  $\beta^+$ -talasemia severa. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en los reticulocitos, a pesar de estar aumentados en todos ellos, creemos que no sólo el exceso de cadenas  $\alpha$  contribuye a la síntesis de Hb A2 y Hb F sino que también hace que se formen tetrámeros insolubles, los cuales precipitan y dañan la membrana de los glóbulos rojos y junto a la severidad de la mutación de la  $\beta$ -talasemia influirían, agravando

la eritropoyesis ineficaz con resultados evidentes en la clínica, coincidiendo con lo publicado por Camaschella et al. y Beris et al, en la TI (21,22).

Los análisis para ver si dentro de cada mutación pudiera haber diferencias entre las TIS y las TIL no ha mostrado significación alguna, a excepción de la alteración CD39 (C>T) que mostró que la Hb era más baja en los que presentaban TIS que los de TIL, constatándose que la cifra de hemoglobina se va reduciendo con la gravedad.

El grupo III formado por 5 pacientes, son aquellos que aparte de la triplicación de genes alfa globina han heredado una  $\delta\beta$ -thalassemia Spanish o una Hb Lepore-Baltimore. Este tipo de alteraciones en el locus beta, donde tanto el gen  $\delta$  como el  $\beta$  globina se ven comprometidos, se comportan fenotípicamente como una  $\beta^+$ -talasemia leve ya que el aumento en la síntesis de Hb F contribuye a suavizar el efecto del déficit de síntesis de cadena  $\beta$  globina. También este aumento en los niveles de Hb F contribuiría a que los posibles efectos coadyuvantes de la triplicación de los genes alfa globina en el fenotipo serían menos exacerbados. De hecho, todos presentaron microcitosis (71.1 fL); hipocromía (22 pg); reticulocitos (2.4 %) y Hb A<sub>2</sub> (3.1 %) normales y muy aumentados los niveles de Hb F > 8.5 % compatible con un fenotipo de RT con debilidad, cefaleas, y palidez. Este tipo de asociación ya fue descrito por Camaschella et al en Italia y Altay et al, en Irán. En Italia la coexistencia de triplicación de genes  $\alpha$  globina en estado heterocigoto y una  $\delta\beta$ -talasemia Sicilian o una Hb Lepore Boston se comporta como TI, mientras que en Irán este tipo de asociación al igual que en nuestra serie se describe como RT (21,23).

El último análisis estadístico consistió en ver si había diferencias importantes entre los parámetros hematimétricos de los pacientes con RT del grupo II ( $\beta^+$ -talasemia leve) y los del grupo III ( $\delta\beta$ -talasemia o Hb Lepore-Baltimore). Los datos mostraron diferencias en todos los parámetros, salvo en los niveles de Hb y de Hb2. Tanto el VCM, la HCM, así como el ADE se acercaron más a la normalidad en los pacientes del grupo III mientras que los reticulocitos estuvieron aumentados al igual que la Hb F (Tabla 6).

Tabla 6.- COMPARACIÓN DE MEDIAS DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS ENTRE PACIENTES CON RASGO TALASÉMICO (RT) DEL GRUPO II Y DEL GRUPO III

	Grupo II	Grupo III	
Fenotipo	RT N= 9	RT N= 5	Nivel de significación
Hb (g/dL)	12.8 (11.6-13.8)	11.9 (9.4-14.0)	p= 0.205
VCM (fL)	62.8 (58.7-68.7)	71.1 (66.9-75.8)	p= 0.006*
HCM (pg)	19.9 (17.2-22.2)	22 (20.1-23.7)	p= 0.027
ADE (%)	16 (14.6-17.0)	22.9 (19.4-24.8)	P= 0.003*
Retis (%)	1.2 (0.6-1.8)	2.4 (1.3-4.4)	p= 0.023*
HbA2 (%)	4.5 (3.8-5.3)	4.6 (2.3-10.5)	p= 0.082
Hb F (%)	1.3 (0.4-3.0)	12.9 (8.5-17.2)	p= 0.003*

Los valores de la distribución se expresan mediante la mediana y rango intercuartílico. \*Diferencias estadísticamente significativas

El hecho de realizar el cribado de las mutaciones más frecuentes responsables de  $\alpha$ -talasemia y de la triplicación de genes  $\alpha$  globina a todos los pacientes que son estudiados en nuestro laboratorio, nos ha permitido tener la mayor serie de pacientes con  $\beta$ -talasemia heterocigota asociada a triplicación de genes  $\alpha$  globina, lo cual ha mostrado que el efecto de la asociación de una triplicación de genes  $\alpha$  globina con una mutación  $\beta$ -talasemia heterocigótica es muy variable. El fenotipo puede ir desde el rasgo talasémico sin complicaciones hasta una talasemia intermedia que puede llegar a ser transfusión dependiente. Y, aunque el diagnóstico molecular de  $\beta$ -TI puede ser orientativo, hay que valorar en conjunto al paciente para un diagnóstico de  $\beta$ -TI certero. Por todo esto es muy importante el diagnóstico molecular y el consejo genético, ya que aunque la heredabilidad de una triplicación de genes  $\alpha$ , es en muchos casos infradiagnosticada y no presenta complicaciones clínicas, el hecho de poder coheredarse con otra patología como es la  $\beta$ -talasemia heterocigota puede agravar a ésta, llegando a necesitar terapia transfusional con todas las complicaciones que este tipo de terapias conllevan así como las secuelas clínicas derivadas de la eritropoyesis ineficaz y de la anemia que se observan en las talasemias intermedias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet*. 2012;379: 373-383
- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98: 833-844
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5: 11
- Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, *et al*. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: First time to revisit the mayor-intermedia dichotomy? *Br J Haematol*. 2017;176: 124-130
- Sturgeon P, Itano HA, Bergren WR. Genetic and biochemical studies of intermediate types of Cooley's anaemia. *Br J Haematol* 1955;1: 264-277
- Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia*. *Ann NY Acad Sci* 1998;850: 325-333
- Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes*. Blackwell Science, Oxford. 2001
- Sankaran VG, Lettre G, Orkin SH, Hirschhorn JN. Modifier genes in Mendelian disorders: The example of hemoglobin disorders. *Ann NY Acad Sci* 2010;1214: 47-56
- Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. *Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology, and clinical management*. Cambridge University Press, New York. 2009
- Torrejón MJ, Ortíz-Cabrera NV, M Nieto J *et al*. Hb Moncloa: A new variant of haemoglobin that interferes in the quantification of Hb A1c. *Clin Biochem*. 2017; 50: 521-524.
- de la Fuente-Gonzalo F, Nieto JM, Villegas A, González FA, Martínez R, Ropero P. Characterization of deletional and non-deletional alpha globin variants in a large cohort from Spain between 2009 and 2014. *Ann Hematol*. 2019;98: 1537-1545.
- Villegas A, Ropero P, González FA, Anguita E, Espinós D. The thalassemia syndromes: molecular characterization in the Spanish population. *Hemoglobin* 2001; 25: 273-283.
- Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V (eds). *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*. 3a edición. Thalassemia International Federation. 2014.
- Origa R, Baldan A, Marsella M, Borgna-Pignatti C. A complicated disease: what can be done to manage thalassemia major more effectively?. *Expert Review Hematol* 2015;8: 851-862
- Traeger-Synodinos J, Kanavakis E, Vrettou C, *et al*. The triplicated alpha-globin gene locus in beta-thalassaemia heterozygotes: clinical, haematological, biosynthetic and molecular studies. *Br J Haematol* 1996; 95: 467-471.
- Sollaino MC, Paglietti ME, Perseu L, Giagu N, Loi D, Galanello R. Association of  $\alpha$  globin gene quadruplication and heterozygous  $\beta$  thalassemia in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2009; 94: 1445-1448.
- Villegas A, Muñoz JA, Risueño CE, *et al*. Association of alpha and beta thalassemia with alpha gene triplication in one family. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:781-783
- Camaschella C, Mazza U, Roetto A, *et al*. Genetic interactions in thalassemia intermedia: Analysis of  $\beta$ -mutations,  $\alpha$ -genotype,  $\gamma$ -promoters, and  $\beta$ -LCR hypersensitive sites 2 and 4 in Italian patients. *Am J Hematol* 1995; 48: 82-87
- Theodoridou S, Balassopoulou A, Boutou E, *et al*. Coinheritance of Triplicated Alpha-Globin Gene and Beta-Thalassemia Mutations in Adulthood: Ten Years of Referrals in Northern Greece. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42(8):e762-e764.
- Mehta PR, Upadhye DS, Sawant PM, *et al*. Diverse phenotypes and transfusion requirements due to interaction of  $\beta$ -thalassemias with triplicated  $\alpha$ -globin genes. *Ann Hematol* 2015; 94(12):1953-1958.
- Camaschella C, Kattamis AC, Petroni D, *et al*. Different hematological phenotypes caused by the interaction of triplicated  $\alpha$ -globin genes and heterozygous  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 1997; 55(2):83-88
- Beris P, Solenthaler M, Deutsch S, *et al*. Severe inclusion body  $\beta$ -thalassaemia with haemolysis in a patient double heterozygous for  $\beta^0$ -thalassaemia and quadruplicated  $\alpha$ -globin gene arrangement of the anti-4.2 type. *Br J Haematol* 1999;105(4):1074-1080
- Altay C, Öner C, Öner R, Gümrük F, Mergen H, Gürgey A. Effect of  $\alpha$ -gene numbers on the expression of  $\beta$ -thalassemia intermedia,  $\beta$ -thalassemia and ( $\delta\beta$ ) $^0$ -thalassemia traits. *Hum Hered* 1998; 48(3):121-125.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

## Si desea citar nuestro artículo:

Ropero P, González Fernández FA, Martínez Nieto J, Torres Jiménez WM, Benavente Cuesta C.  $\beta$ -Talasemia intermedia por triplicación de genes  $\alpha$  y  $\beta$  talasemia heterocigota en España. *An RANM*. 2021;138(01): 60-71. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev07

# EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN LA INTOXICACIÓN POR PARAQUAT

## LONGITUDINAL ASSESSMENT OF ASSOCIATED FACTORS WITH MORTALITY IN PARAQUAT POISONING

Chinchilla-Escobar, EC<sup>1</sup>; Zapata-Ospina, JP<sup>2</sup>; Peña-Acevedo, LM<sup>3</sup>; Pineda-Álvarez, M<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Perteneciente al Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC).

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

### Palabras clave:

Mortalidad;  
Paraquat;  
Intoxicación;  
Pronóstico;  
Análisis bioquímicos.

### Keywords:

Mortality;  
Paraquat;  
Poisoning;  
Prognosis;  
Biochemical analysis.

### Resumen

En Colombia la intoxicación por paraquat (PQ) es una de las principales causas de intoxicación autoprovocada por plaguicidas. Aun no existe un tratamiento antidoto que contrarreste su toxicidad, lo cual ejerce un pronóstico incierto, con supervivencia variable.

**Objetivo:** Describir el pronóstico de los pacientes con intoxicación por PQ atendidos en un hospital de alta complejidad y evaluar la asociación de la mortalidad con las variables clínicas y de laboratorio teniendo en cuenta su variación en el tiempo.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado entre 2011 y 2018 en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia). Se incluyeron casos con diagnóstico de intoxicación por PQ que ingresaron vivos, de cualquier edad y sexo. Fueron excluidos diagnósticos de ingesta concomitante de otros tóxicos, enfermedad pulmonar de base, y traumatismo. Se describieron las características sociodemográficas y clínicas, se analizó el efecto sobre la mortalidad y la variación en el tiempo, para la búsqueda de criterios de investigación pronóstica.

**Resultados:** Se reclutó una cohorte de 67 pacientes, predominaron hombres solteros, menores de 30 años, de área rural. Se encontró una mortalidad de 37,3% (IC95% 36,9 a 37,7%), mediana de tiempo de supervivencia de 117 h (IQR 62h-238h). El riesgo instantáneo de morir para el sexo masculino fue 1,93; IC95% 1,44 a 10,26;  $p=0,007$ . Los cambios de laboratorios en el tiempo: AST (HR=1,009; IC95% 1,007-1,012;  $p\leq 0,001$ ), ALT (HR=1,008; IC 95% 1,006-1,01;  $p\leq 0,001$ ), bilirrubina total (HR=1,23; IC95% 1,173-1,29;  $p\leq 0,001$ ), creatinina (HR=1,53; IC95% 1,398-1,667;  $p\leq 0,001$ ).

**Conclusión:** Factores asociados con mortalidad en intoxicación por PQ: Dosis ingerida, el carácter intencional de la ingesta, el sexo masculino y la edad. El cambio en el tiempo de AST, ALT, creatinina y bilirrubina total se relacionaron con la muerte. Crear modelos pronósticos dinámicos con variables clínicas y de laboratorio que incluyan su evolución durante la estancia hospitalaria puede optimizar la predicción del pronóstico.

### Abstract

In Colombia, paraquat poisoning (PQ) is one of the main causes of self-inflicted pesticide poisoning. There is not antidotal treatment against its toxicity, influencing an uncertain prognosis and changeful survival.

**Objective:** To describe the prognosis of patients with PQ poisoning treated in a high-level hospital and to evaluate the association of mortality with clinical and laboratory test variables, considering its variation over time.

**Methods:** Retrospective study between 2011 and 2018 at the Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia). Included cases diagnosed with PQ poisoning, of any age and sex. Diagnoses of concomitant intake of other toxins, underlying lung disease, and trauma were excluded. Sociodemographic and clinical characteristics were described, the effect on mortality and variation over time were analyzed, to search for prognostic research candidates.

**Results:** Cohort of 67 patients, mostly single men, under 30 years of age, located in rural area was recruited. A mortality of 37.3% (95% CI 36.9 to 37.7%) was found, median time to death of 117 h (IQR 62h-238h). The instantaneous risk of dying for the male sex was 1.93; 95% CI 1.44 to 10.26;  $p = 0.007$ . Laboratory changes

### Autor para la correspondencia

Chinchilla-Escobar E. C.

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica.

Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

E-Mail: ecarolina.chinchilla@udea.edu.co



over time: AST (HR = 1.009; 95% CI: 1.007-1.012;  $p \leq 0.001$ ), ALT (HR = 1.008; 95% CI 1.006-1.01;  $p \leq 0.001$ ), total bilirubin (HR = 1.23; 95% CI 1.173-1.29;  $p \leq 0.001$ ), creatinine (HR = 1.53; 95% CI 1.398-1.667;  $p \leq 0.001$ ).

**Conclusion:** Factors associated with mortality in PQ poisoning: ingested dose, intentional intake, male sex, and age. The change over time of AST, ALT, creatinine, and total bilirubin is related to death. Design dynamic models with clinical and laboratory test variables that include their evolution during the hospital stay can optimize the prognosis prediction.

## INTRODUCCIÓN

El paraquat (PQ) (1,1-dimetil-4,4-bipiridilo dicloruro) es un herbicida de contacto no selectivo (1), considerado como moderadamente peligroso (categoría toxicológica II) según la clasificación de toxicidad aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2). La intoxicación por PQ es una de las principales causas de muerte intencional por exposición a plaguicidas; según datos de la OMS entre 2010 y 2014 ocurrieron cerca de 110,000 muertes cada año por intoxicación autoinflingida por plaguicidas. En Asia el 80% de estas muertes se debieron a PQ, razón por la que se ha prohibido en alrededor de 60 países (3,4).

En Colombia es un herbicida de venta libre y de bajo costo, lo que favorece que su intoxicación se presente con relativa frecuencia. Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) en 2019 se reportaron 3942 casos de intoxicación por plaguicidas y durante 2015 la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud de Colombia asesoró 9,143 casos de eventos tóxicos por sustancias químicas, 2,497 (27,3%) correspondieron a plaguicidas, 90 (3,6%) fueron específicamente por PQ, de los cuales 16 fallecieron, casi todos por ingesta intencional (5,6). En Colombia la carga de enfermedad entre 2010 - 2016 para la intoxicación por PQ fue de 53,4 años de vida ajustados por discapacidad (DALY) por 100,000 habitantes (7). De tal manera que la intoxicación intencional por PQ es un preocupante problema de salud pública (3).

En los casos moderados a graves la intoxicación por PQ cursa con fallo renal, insuficiencia hepática, fallo multisistémico, fibrosis pulmonar y muerte (8). Los mecanismos de toxicidad implican el estrés oxidativo con activación del ciclo redox lo que lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), alteración mitocondrial y activación de la cascada inflamatoria (9). Con este fundamento se han propuesto tratamientos dirigidos a contrarrestar dichas alteraciones, acompañados de medidas para evitar la absorción y aumentar la excreción (5). Se han utilizado inmunosupresores (ciclofosfamida, glucocorticoides) y antioxidantes (N-acetil cisteína, vitamina A y E), pero los resultados sobre su efectividad para disminuir la mortalidad son inconsistentes, en consecuencia al no existir un tratamiento antídoto que contrarreste la toxicidad del PQ, su pronóstico es incierto con una supervivencia variable (10).

Para orientar la atención de la intoxicación varios estudios han evaluado factores pronósticos, de forma consistente se relaciona el tiempo transcurrido desde la ingesta con la concentración plasmática. Sin embargo es difícil conocer el tiempo desde su ingestión (11) y la cuantificación de los niveles está limitada a centros especializados (12). Por esto se han estudiado otros factores pronósticos que incluyen signos clínicos y exámenes de laboratorio, como el conteo de leucocitos, creatinina y lactato (13), aunque su asociación con la mortalidad ha sido heterogénea (14). Esto podría deberse a que estos factores pronósticos se miden solo al ingreso del paciente al hospital sin considerar las modificaciones que se presentan a lo largo de la hospitalización, por lo que se les da una interpretación que lleva a subestimación del riesgo de muerte (15). Se ha propuesto ampliar el conocimiento del pronóstico de estas variables y de su variación en el tiempo con el fin de mejorar la predicción de desenlaces (16).

Como se ha dicho, el objetivo de esta investigación es analizar el pronóstico de los pacientes con intoxicación por PQ atendidos en un hospital de alto nivel en Colombia y evaluar la asociación de variables clínicas y de laboratorio que cambian en el tiempo con la mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo en el que se realizó una revisión de historias clínicas entre enero de 2019 y febrero de 2020 de pacientes con diagnósticos relacionados con intoxicación por PQ, de acuerdo con la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) de Medellín, Colombia, que es un centro de alta complejidad y recibe pacientes de todos los niveles socioeconómicos y de todas las regiones del Departamento de Antioquia y otros departamentos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del HUSVF.

### Participantes

Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes atendidos entre el año 2011 y 2018 en el HUSVF que tenían los siguientes diagnósticos CIE-10: Intoxicación por otros insecticidas (T60.2), Intoxicación



por herbicidas y fungicidas (T60.3), Intoxicación por otros plaguicidas (T60.8), Intoxicación por plaguicida no especificado (T60.9), Efecto tóxico de sustancia corrosiva no especificada (T54.9), Efecto tóxico de sustancia no especificada (T659). Se incluyeron personas de cualquier edad y sexo que ingresaron vivos con diagnóstico de intoxicación por PQ confirmada en la historia clínica. Se excluyeron casos con ingesta concomitante de otra sustancia tóxica, enfermedad pulmonar de base o traumatismo.

### Recolección de datos

Se construyó un formulario de Google encriptado y se introdujeron los datos obtenidos de las historias clínicas. Se realizó una prueba piloto para determinar la necesidad de ajustes y permitir la recolección de los tiempos en los que fueron captadas cada una de las variables. Se evaluaron las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, ocupación, escolaridad, procedencia, seguridad social) y clínicas (hora de ingesta, hora de ingreso a los servicios de salud, tipo de ingesta, cantidad ingerida, clasificación de la intoxicación por manifestaciones clínicas, estancia hospitalaria, tratamiento recibido y complicaciones) y los exámenes de laboratorios con su respectivo tiempo de realización (electrolitos, función renal, función hepática, gases arteriales).

Para la clasificación de la gravedad de las intoxicación por PQ se tomaron en cuenta los criterios propuestos por Dinis-Oliveira et al (8). Se definió como intoxicación leve aquella en la cual el paciente estuvo asintomático o presentó síntomas gastrointestinales leves, lesión renal o hepática mínima; moderada, la que presentó compromiso de órgano blanco con alteración en los exámenes de química sanguínea o estudios radiológicos y el paciente se recuperó; grave, presencia de afectación multisistémica con riesgo alto de muerte; y fulminante, aquella que por su afectación multisistémica, progresó hacia la muerte en las primeras 24 horas.

### Análisis estadístico

Las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio categóricas fueron resumidas por medio de frecuencias relativas y absolutas; las continuas con mediana y rango intercuartílico (RIQ) dado que no cumplieron el supuesto de distribución normal en la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis de supervivencia tomando como tiempo al evento, el comprendido entre la ingesta (o en su defecto al ingreso a una institución de salud) y el alta hospitalaria, y como desenlace la variable muerte; se excluyeron los que fueron dados de alta vivos. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la estimación de la función de supervivencia y para explorar diferencias entre las variables. Para comparar las curvas de supervivencia entre distintas categorías de una misma variable se aplicó la prueba de log-rank. Para el caso de variables continuas se realizó el cálculo de la mortalidad móvil para evaluar tendencias.

También se analizó el efecto de las variables sociodemográficas y clínicas sobre la mortalidad por medio de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La hipótesis de riesgos proporcionales se comprobó para cada una de las variables por medio del análisis estadístico de los residuales de Schoenfeld. Para proponer los factores relacionados con la muerte se realizó únicamente un análisis univariado. Se compararon y se tomaron los exámenes de laboratorio como covariables que se modifican en el tiempo bajo el enfoque de búsqueda de candidatos de la investigación pronóstica (17). Se consideró para todos los análisis el parámetro que era estadísticamente significativo con un valor de  $p$  menor de 0,05. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 15. Se realizaron gráficos de espaguetis por pequeños grupos para explorar el comportamiento de las variables que cambiaron en el tiempo. Se utilizó el paquete plotly para la creación de gráficos de dispersión con línea en el software R 3.6.3.

## RESULTADOS

Se revisaron 1309 historias clínicas y se conformó una cohorte con 67 pacientes de intoxicación por PQ (Figura 1). La mayoría de los sujetos fueron hombres, solteros, menores de 30 años y habitantes de áreas rurales. Salvo un paciente, todos fueron atendidos por primera vez en un hospital de baja complejidad y el tiempo de consulta tuvo una mediana de 2,5h (RIQ 1 - 5,5h). La ingesta fue intencional en el 86,6% y accidental en el 13,4%, con una mediana en la cantidad de PQ ingerida de 33,5ml (RIQ 15ml - 100ml), en datos obtenidos de 33 pacientes. El test de ditionito se realizó al 28,4% y su resultado fue reactivo en el 63,2%. En su mayoría se presentaron como intoxicaciones leves y graves (Tabla 1).

El 56,7% recibió lavado gástrico, 59% carbón activado y la terapia extracorpórea que se utilizó fue hemodiálisis.

El esquema de tratamiento fue variable e incluyó terapia inmunosupresora (dexametasona, metilprednisolona, ciclofosfamida), n-acetil cisteína, propanolol, vitamina A y E. En la mayoría de los casos la terapia inmunosupresora con metilprednisolona y ciclofosfamida se administró conjuntamente, y casi todos los pacientes recibieron tratamiento con n-acetil cisteína. Se encontró que 14 pacientes (20,9%) recibieron oxígeno, 8 (57,1%) durante la hospitalización, uno al ingreso y los demás en manejo paliativo; 12 de los 14 fallecieron.

El fallo renal agudo fue la complicación más frecuente y se presentó en 56,7% (63,3% en fallecidos y 36,8% en sobrevivientes). En segundo lugar, la lesión gastrointestinal 52,2% (45,7% en fallecidos vs 28,3% en sobrevivientes). La insuficiencia respiratoria se presentó en 24 pacientes (35,8%), todos fallecieron y 17,8% desarrollaron fibrosis pulmonar (81,8% fallecidos vs 18,2% en sobrevivientes). Se presentó insuficiencia hepática en el 29%, con 95% de mortalidad.

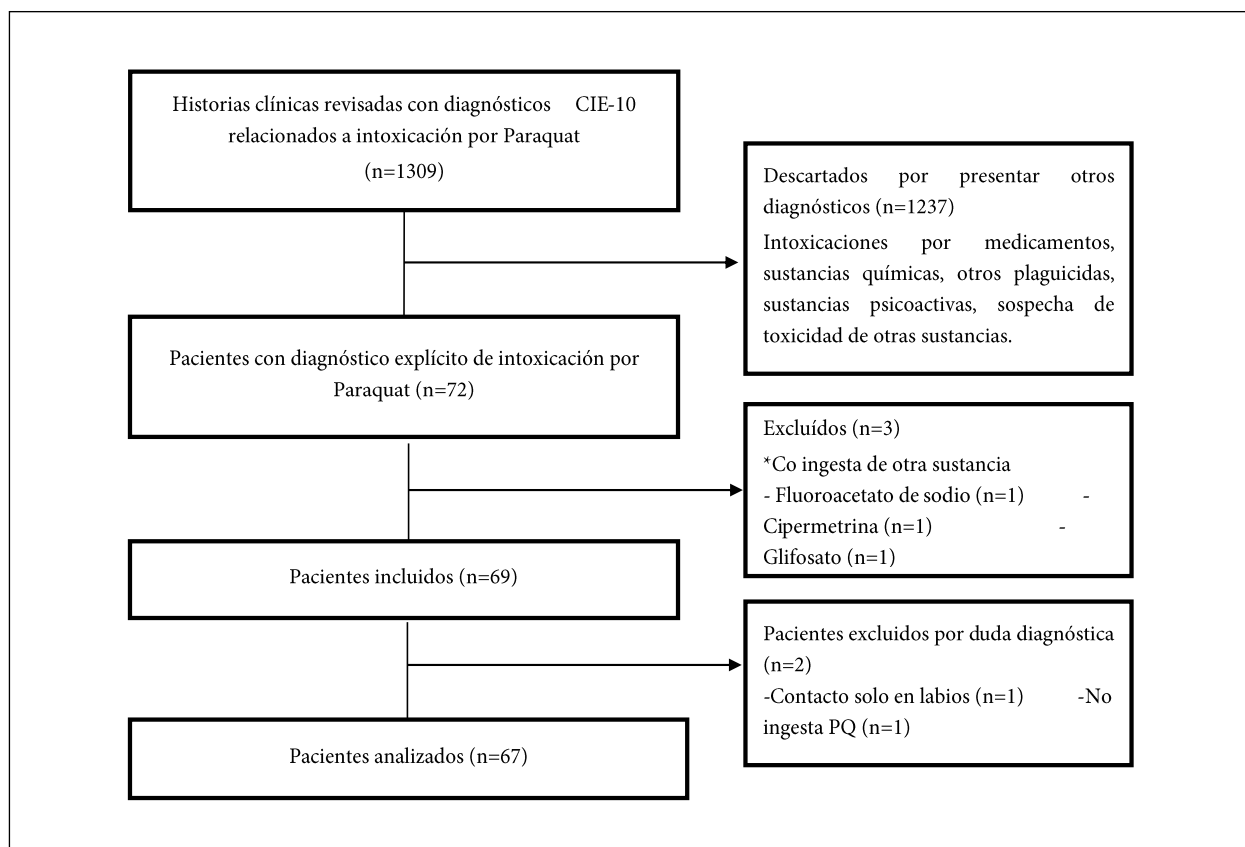


Figura 1. Flujograma del reclutamiento e inserción de la cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat atendidos en un hospital de alta complejidad de Colombia.

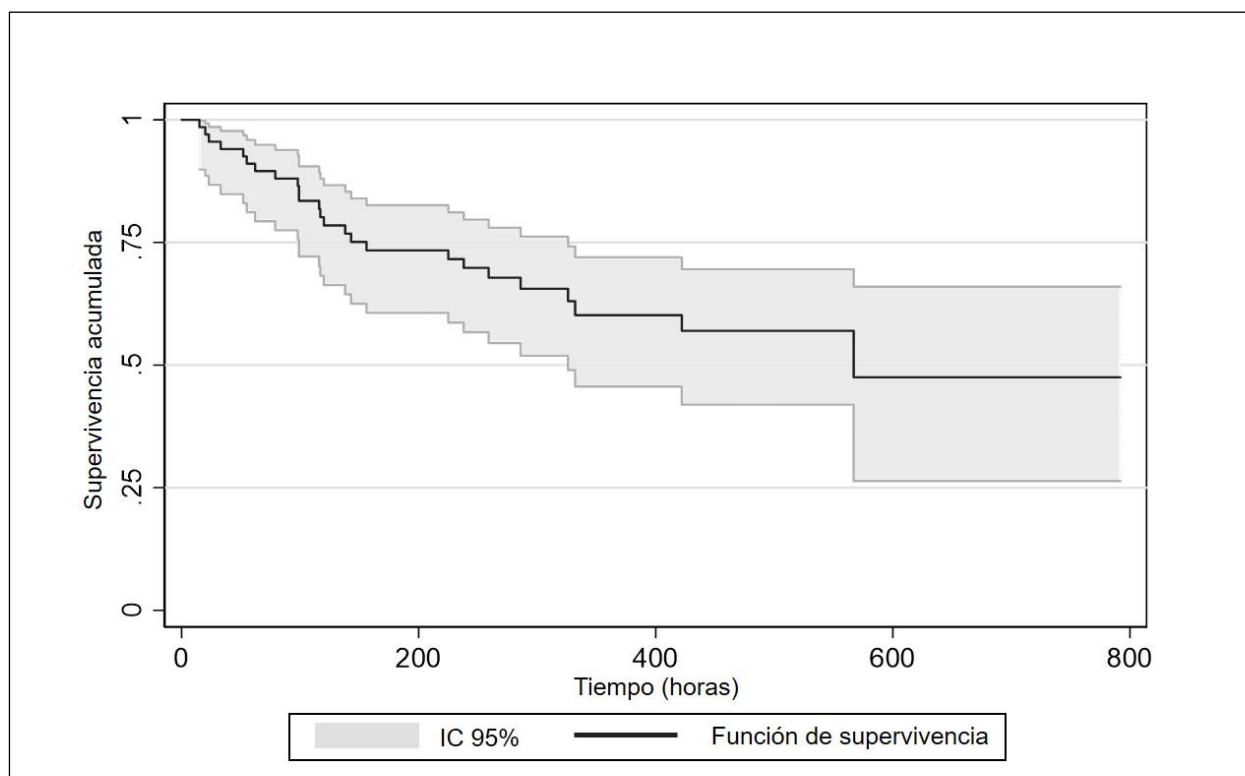


Figura 2: Función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier de una cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat (n=67) atendidos en un hospital de alto nivel de Colombia.

Tabla 1.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON INTOXICACIÓN POR PARAQUAT ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD DE COLOMBIA (N=67)

Característica	Resultado	
Edad en años, Me (RIQ)	21	15 - 26
Sexo masculino, n (%)	38	56,7
<b>Estado civil</b>		
Soltero	34	50,7
Unión libre o casado	24	35,8
Separado	2	3,0
Sin información	7	10,4
Ocupación, n (%)		
Agricultor	22	32,8
Ama de casa	12	17,9
Oficios varios	4	5,9
N/A Menor de edad	22	32,8
Desempleados	7	10,4
Escolaridad, n (%)		
No escolarizado	2	2,9
Primaria	19	1,49
Bachillerato	24	28,3
Técnico	1	35,8
Sin información	21	31,3
Procedencia, n (%)		
Rural	46	68,6
Urbana	21	31,3
Seguridad social, n (%)		
Subsidiado	58	86,5
Contributivo	9	13,3
Ingesta intencional, n (%)	58	86,6
Cantidad ingerida en ml, Me (RIQ)	33,5	15-100
Grado de intoxicación, n (%)		
Leve	27	40,3
Moderada	14	20,9
Grave	21	31,3
Fulminante	5	7,5
Estancia hospitalaria en horas, Me (RIQ)	300	188-439
Medidas de descontaminación, n (%)		
Lavado gástrico	38	56,7
Carbón activado dosis única	20	39,8
Carbón activado dosis repetida	13	19,4
Irrigación intestinal	10	14,9
Terapia extracorpórea	8	11,9
Medicamentos administrados, n (%)		
Dexametasona	15	22,3
Metilprednisolona	34	50,7
Ciclofosfamida	31	46,2
N-acetil cisteína	62	97,5
Vitamina E	60	89,5
Vitamina A	8	11,9
Propanolol	59	88,0
Uso de oxígeno, n (%)	14	20,9
Ingreso	1	7,1
Durante hospitalización	8	57,1
Fines paliativos	5	35,7

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico; %: porcentaje; n: número; N/A no aplica

## Análisis de supervivencia

Durante la estancia hospitalaria murieron 25 pacientes (Intoxicación fulminante 16% y grave 84%) lo que indica que la mortalidad intrahospitalaria fue de 37,3% (IC95% 36,9 a 37,7%), con una mediana de tiempo a la muerte de 117h (RIQ 62h-238h). La función de supervivencia se muestra en la Figura 2.

El sexo masculino presentó un mayor riesgo instantáneo de morir (HR=1,93; IC95% 1,44 a 10,26;  $p=0,007$ ). El 55,3% de los hombres tuvo intoxicación grave o fulminante, mientras que el 53,84% de las mujeres tuvo una intoxicación leve. El riesgo de morir y la edad tuvieron una tendencia directamente proporcional (HR=1,04; IC95% 1,01 a 1,07;  $p=0,021$ ). Así mismo, la dosis ingerida (HR=1,005; IC95% 1,003 a 1,009;  $p\leq 0,001$ ) y el grado de intoxicación (HR=3,32; IC95% 2,17 a 5,08;  $p\leq 0,001$ ) se relacionaron con el riesgo de morir.

En los pacientes con intoxicación grave los valores de electrolitos fueron variables al ingreso sin mostrar diferencia respecto a las intoxicaciones de menor gravedad; para el potasio el valor mínimo individual fue de 2,8 en las primeras 72 horas. Se observó que los valores de transaminasas fueron mayores en las intoxicaciones graves, al igual que los de bilirrubinas, creatinina y BUN; el nivel de pH fue menor, el de lactato y el tiempo de protrombina fueron casi iguales. (tabla 2)

Al analizar el cambio de los valores en el tiempo se observó que en los casos graves después del tercer día se presentó insuficiencia renal y hepática, con un efecto estadísticamente significativo en el tiempo de la elevación de la creatinina (HR=1,53; IC95% 1,398-1,667), AST (HR=1,009; IC95% 1,007-1,012), ALT (HR=1,008; IC 95% 1,006-1,01) y bilirrubina total (HR=1,23; IC95% 1,173-1,29) (Figura 3) Los valores de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio no mostraron una tendencia específica en el tiempo.

## DISCUSIÓN

Este estudio evaluó las variables asociadas con la mortalidad en una cohorte de 67 pacientes con intoxicación por PQ atendidos en un hospital de referencia de Colombia durante 7 años. La mayoría de pacientes fueron hombres, en la tercera década de la vida, agricultores, con aseguramiento subsidiado de salud y procedentes del área rural, lo cual ya ha sido descrito en la literatura como un perfil de condiciones sociales que configuran un grupo vulnerable para intoxicaciones por PQ, principalmente provocadas (18,19).

Se encontró una mortalidad de 37,3%, lo cual está dentro del rango descrito en el mundo que oscila entre 36,7% y 73,6% (20,21), aunque disminuye a 6,5% en países con prohibición del uso de PQ (22). La cantidad ingerida de

Tabla 2.- EXÁMENES DE LABORATORIO AL INGRESO A UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON INTOXICACIÓN POR PARAQUAT (N=67)

Examen	Todos los individuos		Sobrevivientes		No sobrevivientes	
	Me	RIQ	Me	RIQ	Me	RIQ
Sodio (mEq/l)	138	136-140	138	137-139	138	134-140,3
Potasio (mEq/l)	3,8	3,5-4,2	3,9	3,5-4,2	3,7	3,3-4,2
Cloro (mEq/l)	105	102-108	105	103-108	101	98-104,8
Magnesio (mg/dl)	1,8	1,6-2	1,8	1,6-2	1,8	1,5-2,1
Calcio (mg/dl)	9	8,4-9,5	9	8,4-9,5	9	8,3-9,4
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9	0,59-2,48	0,7	0,42-0,96	5,8	1,53-10,2
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,4	0,24-1,84	0,3	0,18-0,39	4,8	0,62-7,7
ALT (UI/L)	24	13-51	17,5	12-30,8	124	43,2-219
AST (UI/L)	21	13,3-42,8	12	12-23	92	44-139
PT (segundos)	13,1	12-14,2	13	12,3-15,1	13	11,9-14
INR	1,2	1,1-1,3	1,2	1,12-1,3	1,2	1,06-1,2
Creatinina(mg/dl)	0,9	0,7-2	0,8	0,7-1,2	2,8	1,3-5,3
BUN (mg/dl)	19	11-41,5	13	10-24	52	34-74,5
pH	7,4	7,33-7,43	7,4	7,35-7,43	7,3	7,31-7,44
Lactato (mmol/L)	2	1,4-2,6	1,9	1,47-2,57	2,1	1,4-3,3

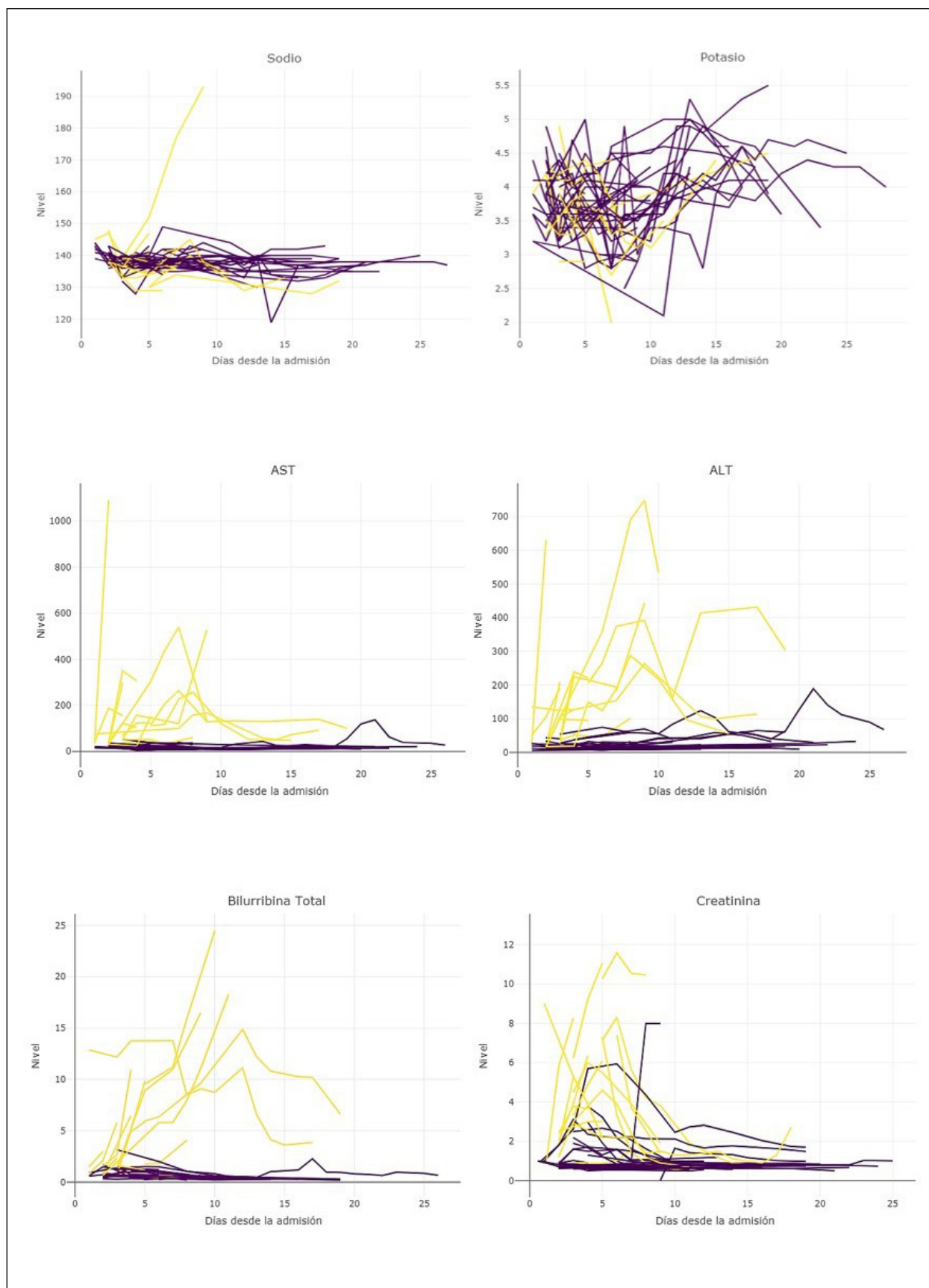


Figura 3. Gráfico que muestra la variación en el tiempo de sodio (A), potasio (B), AST (C), ALT (D), bilirrubina total (E) y creatinina (F). En amarillo se representan los no sobrevivientes y en morado los sobrevivientes.



PQ es determinante en este riesgo pues encontramos un incremento del 0,5% por cada ml ingerido. En los pacientes en los que se obtuvo el dato, la mediana de la cantidad de PQ ingerida fue de 33,5cc (RIQ 15cc – 100cc), que corresponde a 97,5mg/kg para un paciente adulto de 70kg, considerando la presentación comercial de PQ al 20% disponible en Colombia. Esta cantidad sobrepasa la dosis tóxica ( $>20$  mg/kg de PQ o concentraciones de PQ en suero  $> 0.2$   $\mu\text{g}$  / ml en 24 horas o niveles séricos mayores de 0.1 mg/ml en las primeras 48 horas) y que se asocia con resultados fatales (11,23).

El análisis de las concentraciones séricas conforma una de las aproximaciones más usuales en la práctica clínica para la estimación de la supervivencia. Algunas herramientas correlacionan las concentraciones de PQ y el tiempo desde la ingesta, entre ellas el nomograma de Proudfoot (24), el índice de Jones (25), y el Severity Index of Paraquat Poisoning -SIPP (26). En un análisis post hoc encontramos una correlación moderada entre la dosis ingerida y el grado de intoxicación (coeficiente de Spearman=0,46), de tal manera que la caracterización clínica del paciente podría tener valor pronóstico en caso de ser posible la medición de los niveles. A este respecto, es importante determinar la causa de la intoxicación pues en los casos autoprovocados la cantidad ingerida es mayor con aumento en la mortalidad (21,27).

De manera consistente en la literatura la mortalidad por PQ se atribuye a las complicaciones presentadas (21). Los pacientes no sobrevivientes de este estudio tuvieron mayores niveles de creatinina y BUN al ingreso, indicando insuficiencia renal, que fue la complicación más frecuente. La literatura describe como indicativo de toxicidad el desarrollo de insuficiencia renal durante las primeras etapas, debido a la peroxidación lipídica de la membrana celular en el túbulo proximal que evoluciona a necrosis tubular aguda, hipoperfusión y lesión glomerular directa (28). En una cohorte en Taiwán la mortalidad de los pacientes con falla respiratoria también fue el 100% (29), en estos pacientes el aumento de la FiO<sub>2</sub> podría aumentar el estrés oxidativo y empeorar la lesión pulmonar aguda y la toxicidad sistémica por lo que la suplementación de oxígeno se reserva para tratamiento paliativo. Un hallazgo llamativo en nuestro estudio fue que se utilizó en un 11% de los casos durante la hospitalización sin esta indicación, lo que puede ser objeto de otro análisis para ahondar en el razonamiento clínico a la hora de prescribir la oxigenoterapia en estos pacientes.

En nuestro estudio todos los casos con insuficiencia respiratoria fallecieron y se asoció en 81,8% con fibrosis pulmonar. Esto se explica porque el pulmón concentra gran parte del tóxico, con lesión del epitelio alveolar favorecido por el transporte de PQ en el sistema de poliaminas en la membrana de las células clara, células alveolares tipo I y II. Esto lleva a pérdida de tensoactivos pulmonares, disfunción de citocinas y generación de estrés oxidativo intracelular que altera el ciclo redox, produce alveolitis aguda que conduce a tejido fibrótico(8,30). La fibrosis pulmonar es irreversible (31). La muerte en una cohorte de Taiwán de los pacientes con fallo respiratorio, como en nuestro estudio fue el 100%, se evidencio que el aumento de FiO<sub>2</sub> podría aumentar el

estrés oxidativo y empeorar tanto la lesión pulmonar aguda como la toxicidad sistémica (29), dejando así su uso solo exclusivos para casos paliativos; aunque en nuestra cohorte utilizo para este fin, en un 11% fue usado durante la hospitalización, pero la indicación específica no fue objeto de análisis.

No obstante, también fue frecuente el desarrollo de insuficiencia hepática en los fallecidos, lo cual no se ha descrito en muchos estudios. El hígado tiene potencial de generar ROS, haciéndolo susceptible de desarrollar lesión celular, se manifiesta con elevación de transaminasas y bilirrubinas (32), este hallazgo se asocio a menor supervivencia en 565 pacientes en Corea durante 1998 a 2001, por aumentos iniciales en la aspartato aminotransferasa  $77,7\pm121,4$  IU/L, alanina aminotransferasa  $63,3\pm120$  IU/L), BUN  $22,6\pm26,6$ mg/dl y amilasa  $512,2\pm794,9$  IU/L dl (33). En el estudio de Hong et al (34) utilizando un análisis de regresión logística múltiple de 147 pacientes se encontró un aumento significativo de la mortalidad con la alteración de transaminasas y bilirrubinas (OR=8,07; IC95% 2,04-27,18;  $p=0.001$ ), y función renal (OR=9,96; IC95% 3,23-30,74;  $p<0.001$ ).

En la cohorte estudiada, la variación en el tiempo de las transaminasas, la bilirrubina total y la creatinina tuvieron significancia estadística como factores pronósticos para mortalidad. Los estudios previos han considerado los valores iniciales como factores pronósticos (35), pero es necesario tener en cuenta que durante al abordaje clínico se instauran conductas médicas que determinan un cambio, al igual que la evolución en la fisiopatología de la toxicidad, por lo cual la estimación del pronóstico solo con valores iniciales de laboratorio pudiera resultar insuficiente. Esto abriría la posibilidad de crear modelos pronósticos dinámicos que incluyan variables y su evolución durante la estancia hospitalaria para una predicción más exacta.

Alteraciones en otros paraclínicos como lactato, pH, leucocitos y amilasas, también podrían tener un valor pronóstico (18), aunque los hallazgos de los estudios pueden ser controvertidos debido a problemas como la selección de los pacientes, tamaño de muestra pequeños y diferencias en la gravedad de la intoxicación(36). En nuestro estudio no detectamos significancia desde el punto de vista estadístico de otros parámetros de laboratorio, sin embargo dada la descripción de la hipokalemia ( $<3.5$ mmol/L) al ingreso como un factor de riesgo para morir (OR=2,07; IC95% 1,21-3,51;  $p<0.001$ ) (37), se debe estar atento a su medición.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran que, al ser un estudio observacional retrospectivo, se pudo presentar un sesgo de medición pues no se siguió un protocolo específico para la realización de exámenes. También, se presentaron datos perdidos por tratarse de la revisión de historias clínicas, aunque, por fortuna, los resultados de laboratorio fueron sistematizados y fue posible garantizar la calidad del dato y la hora de toma de la muestra. Así mismo, no se midieron otros factores descritos por la literatura como los niveles de PQ en plasma por la falta de disponibilidad de la técnica.

## CONCLUSIONES

La dosis ingerida, el carácter intencional de la ingesta, el sexo masculino y la edad son factores asociados con la mortalidad en los pacientes con intoxicación por PQ. Además, las concentraciones de creatinina, AST, ALT y bilirrubina total mostraron un cambio durante el tiempo de estancia hospitalaria que se relacionó con la muerte, por lo cual su evaluación, dado el carácter variable de la toxicidad del PQ y en consecuencia su tratamiento, sería útil para estudios futuros sobre modelos pronósticos dinámicos y optimizar la predicción de la mortalidad en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tsai W-T. A review on environmental exposure and health risks of herbicide paraquat. *Toxicol Environ Chem* [Internet]. 2013; 95(2): 197-206. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02772248.2012.761999>
2. Suárez Medina O, Narváez Rincón P. Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia. Vol II: actualización de los capítulos 2 y 3, con énfasis en sustancias de uso industrial. 2017.
3. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;219: 93-104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.002>
4. Nagami H, Maejima F, Nishigaki Y, Natsukawa S. Trends in paraquat poisoning in Japan - viewed from surveys on clinical cases. *J Rural Med JRM* [Internet]. 2013; 8(2): 228-232. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648748>
5. Intoxicaciones. Periodo epidemiológico XIII. Colombia, 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ins.gov.co/busador-eventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES PE XIII 2019.pdf>
6. Línea Nacional de Toxicología. Ministerio de Salud y Protección Social. Consejo Colombiano de Seguridad. CISPROQUIM. Estadísticas de pacientes atendidos por la línea nacional de toxicología. 2015.
7. Buendía JA, Chavarriaga GJR, Zuluaga AF. Burden of paraquat poisoning in the department of Antioquia, Colombia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20(1): 1-7.
8. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol*. 2008; 38(1): 13-71.
9. Mainwaring G, Lim FL, Antrobus K, et al. Identification of early molecular pathways affected by paraquat in rat lung. *Toxicology*. 2006; 225(2-3): 157-172.
10. Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning—a randomised controlled trial. *Clin Toxicol*. 2018; 56(7): 633-639.
11. Cao ZX, Zhao Y, Gao J, Feng SY, Wu CP, Zhai YZ, et al. Comparison of severity index and plasma paraquat concentration for predicting survival after paraquat poisoning: a meta-analysis. *Med (Baltimore)*. 2020; 99(6): e19063.
12. Iyyadurai R, Mohan J, Jose A, Das S, Johnson J, Gunasekaran K. Paraquat poisoning management. *Curr Med Issues*. 2019; 17(2): 34-37.
13. Mohamed F, Endre Z, Jayamanne S, et al. Mechanisms underlying early rapid increases in creatinine in paraquat poisoning. *PLoS One*. 2015; 10(3): 1-16.
14. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003; 96(11): 809-824.
15. Wolkewitz M, Allignol A, Harbarth S, De Angelis G, Schumacher M, Beyersmann J. Time-dependent study entries and exposures in cohort studies can easily be sources of different and avoidable types of bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012; 65(11): 1171-1180. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.008>
16. Feng MX, Li YN, Ruan WS, Lu YQ. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Sci Rep* [Internet]. 2018; 8(1):1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29800-0>
17. Hemingway H, Croft P, Perel P, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013; 346: e5595.
18. Wang WJ, Zhang LW, Feng SY, Gao J, Li Y. Sequential organ failure assessment in predicting mortality after paraquat poisoning: a meta-analysis. Sun Q, editor. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0207725.
19. Buendía JA, Restrepo Chavarriaga GJ, Zuluaga AF. Social and economic variables related with Paraquat self-poisoning: an ecological study. *BMC Public Health* [Internet]. 2020; 20(1): 404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220225>
20. Oghabian Z, Williams J, Mohajeri M, et al. Clinical features, treatment, prognosis, and mortality in paraquat poisonings: a hospital-based study in Iran. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2019; 8(3): 129-136. Available from: <http://www.jrpp.net/text.asp?2019/8/3/129/269278>
21. Goudarzi F, Armandeh J, Jamali K, Rahmati H, Meisami A AH. Mortality analysis of patients with Paraquat poisoning treated at two university hospitals in Shiraz, Iran. *Asia Pacific J Med Toxicol* [Internet]. 2014; 3: 141-145. Available from: <http://apjmt.mums.ac.ir>
22. Kim J, Shin S Do, Jeong S, Suh GJ, Kwak YH. Effect of prohibiting the use of Paraquat on pesticide-associated mortality. *BMC Public Health*. 2017; 17(1): 1-11.
23. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after Paraquat poisoning

- by measurement of the plasma Paraquat concentration. *Qjm*. 2009; 102(4): 251-259.
24. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-Paraquat concentrations. *Lancet* [Internet]. 1979; 314(8138): 330-332. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673679903453>
  25. Jones AL, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma Paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of Paraquat poisoning. *QJM* [Internet]. 1999; 92(10): 573-578. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10627878>
  26. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of Paraquat poisoning. *Lancet* [Internet]. 1988; 1(8598):1333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2897577>
  27. Zhang Y, Yu B, Wang N, Li T. Acute poisoning in Shenyang, China: a retrospective and descriptive study from 2012 to 2016. *BMJ Open*. 2018; 8(8): 1-11.
  28. Weng CH, Chen HH, Hu CC, et al. Predictors of acute kidney injury after Paraquat intoxication. *Oncotarget*. 2017; 8(31): 51345-51354.
  29. Wang WJ, Zhang LW, Feng SY, Gao J, Li Y. Sequential organ failure assessment in predicting mortality after Paraquat poisoning: a meta-analysis. Sun Q, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018; 13(11): e0207725. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0207725>
  30. Sun B, Chen YG. Advances in the mechanism of Paraquat-induced pulmonary injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(8): 1597-1602.
  31. Villanueva Cañadas E y Hernández Jerez A. Intoxicación por plaguicidas. En: Villanueva Cañadas Enrique, ed. *Gisbert Calabuig Medicina legal y toxicológica*. 7ª ed. Barcelona : Elsevier; 2018. p. 1011-1020.
  32. Yang CJ, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Spectrum of toxic hepatitis following intentional Paraquat ingestion: Analysis of 187 cases. *Liver Int*. 2012; 32(9): 1400-1406.
  33. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute Paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health*. 2002; 18(4): 201-206.
  34. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of Paraquat poisoning. *Toxicol Lett*. 2000; 118(1-2): 53-59.
  35. Lee JH, Hwang SY, Kim HR, et al. Effectiveness of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, and simplified acute physiology score II prognostic scoring systems in Paraquat-poisoned patients in the intensive care unit. *Hum Exp Toxicol*. 2017; 36(5): 431-437.
  36. Chen H, Hu L, Li H, et al. An effective machine learning approach for prognosis of Paraquat poisoning patients using blood routine indexes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017; 120(1): 86-96.
  37. Chang MW, Chang SS, Chien-Chang LEE, Sheu BF, Young YR. Hypokalemia and hypothermia are associated with 30-day mortality in patients with acute Paraquat poisoning. *Am J Med Sci*. 2008; 335(6): 451-456.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### Si desea citar nuestro artículo:

Chinchilla-Escobar EC, Zapata-Ospina JP, Peña-Acevedo LM, Pineda-Álvarez M. Evaluación longitudinal de los factores asociados con la mortalidad en la intoxicación por paraquat. *An RANM*. 2021;138(01): 72–81. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev08

# JUAN VALVERDE DE AMUSCO EN LA MEDICINA DEL RENACIMIENTO ESPAÑOL

## JUAN VALVERDE DE AMUSCO IN THE MEDICINE OF THE SPANISH RENAISSANCE

Burgos Lázaro, R<sup>1</sup>; Burgos Frías, N<sup>2</sup>; Blázquez González, JA<sup>3</sup>; Gilsanz Rodríguez, F<sup>4</sup>; Téllez de Peralta, G<sup>5</sup>; Rodríguez Montes, JA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Profesor Titular de Cirugía Cardiovascular. Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>2</sup> Facultativo Especialista de Área. Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, H. U. "La Paz". Madrid.

<sup>3</sup> Profesor Asociado de Cirugía Cardíaca, Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>4</sup> Catedrático Emérito de Anestesiología y Reanimación. Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>5</sup> Catedrático Emérito de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid.

"HISTORIA De la compoficion del cuerpo humano,  
efcrita por Ioan de Valuerde de Hamufco"  
En Roma, Año de MDLVI

### Palabras clave:

Juan Valverde de Amusco;  
Andrés Vesalio;  
Anatomía;  
Renacimiento.

### Keywords:

Juan Valverde de Amusco;  
Andrew Vesalius;  
Anatomy;  
Renaissance.

### Resumen

Las obras anatómicas de Juan Valverde de Amusco *Historia de la composición del cuerpo humano*, y *De humani corporis fabrica* de Andrés Vesalio fueron los dos referentes principales para anatomistas y cirujanos durante el Renacimiento.

La obra de Valverde es el resultado del estudio en el cadáver. Está compuesta de siete libros y siguen un orden arquitectural descendente, de la cabeza a los pies, de la misma forma que el texto de Vesalio. Valverde, fue acusado de plagiar *De humani corporis fabrica* de Vesalio, las críticas provinieron del norte de Europa -Vesalio había nacido en Bruselas-, los argumentos utilizados fueron carentes de solidez y más interesados que con una base científica.

Resulta paradójico comprobar que la obra de Valverde fuera más conocida en Europa que en España, a pesar de estar escrita en español. La promulgación de la "Real Pragmática" por Felipe II que prohibía estudiar en las universidades extranjeras contribuyó a este desconocimiento.

### Abstract

The anatomical works of Juan Valverde de Amusco *History of the composition of the human body*, and *De humani corporis fabrica* by Andrés Vesalio were the two main references for anatomists and surgeons during the Renaissance.

Valverde's work is the result of the study on the corpse. It is composed of seven books and follows a descending architectural order, from head to toe, in the same way as Vesalius' text. Valverde was accused of plagiarizing Vesalio's *De humani corporis fabrica*, the criticisms came from northern Europe -Vesalio was born in Brussels-, the arguments used were lacking in solidity and more interested than with a scientific basis.

It is paradoxical to see that Valverde's work was better known in Europe than in Spain, despite being written in Spanish. The promulgation of the *Real Pragmatic* by Felipe II that prohibited studying in foreign universities contributed to this ignorance.

### INTRODUCCIÓN

El tratado "Historia de la composición del cuerpo humano" de Juan Valverde de Amusco representó la mayor aportación de la medicina española a la anatomía al Renacimiento. En el texto se hacen aportaciones nuevas y se corrigen errores de maestros como Galeno, Colombo y Vesalio. Los anatomistas españoles fueron

pioneros en aplicar el método basado en la disección del cadáver dotando a la anatomía de mayor rigor y exactitud. La medicina renacentista española también alcanzó gran altura, no sólo en el campo de la anatomía, también lo hizo en la cirugía, la medicina, la farmacología y el humanismo médico. Las aportaciones de los médicos españoles a la medicina del Renacimiento son comparables a los de las escuelas italianas y muy superiores a las de otros países europeos.

### 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 91 547 03 18 | E-Mail: ja.rodriguezmontes@uam.es

JUAN VALVERDE DE AMUSCO  
Burgos Lázaro, et al.  
An RANM. 2021;138(01): 82 - 91



## HISTORIOGRAFÍA DE JUAN VALVERDE

Investigadores como, Víctor Escribano, Francisco Guerra y Juan Riera aseguran que Juan Valverde nació en 1525, en la Villa de Hamusco, actualmente Amusco (Palencia) (1, 2); se fundamentan en una nota manuscrita en la portada de su obra “Historia de la composición del cuerpo humano” (1556), donde se señala “30 años”, refiriéndose probablemente a la edad que tenía el autor cuando se imprimió el libro (3, 4). No se dispone de ninguna imagen de Valverde exceptuando un retrato aparecido por primera vez en un grabado de la edición de “Historia de la composición del cuerpo humano” (1586), aparece un personaje de aspecto físico enjuto, con barba y con la apariencia física de un sexagenario, el grabado está firmado por NB, posiblemente Nicolas Béatrizet, (Fig. 1).



Figura 1. “Ioannes Valverdvvs Hispanvs” “Historia de la composición del cuerpo humano” (1586). NB

El hallazgo de una pintura en el Walters Art Museum, (catalogado N° 37/1106), en Baltimore, (Fig. 2), hizo pensar que fuera un retrato de Valverde (5). Pazzini ha defendido que el retratado era Vesalio (6), sin embargo, Francisco Guerra basándose en la fisonomía comparada con el retrato de su obra, las ropas que viste y el escudo de armas afirma que el retrato es de Valverde y se lo atribuye a Gaspar

de Becerra (7). En la actualidad el museo atribuye la autoría a Lavinia Fontana, y el personaje es Girolamo Mercuriale, médico italiano, coetáneo de Juan Valverde (8). Sea de la forma que fuere, el retrato sigue apareciendo en múltiples publicaciones referidas a Valverde.



Figura 2. Juan Valverde de Amusco (1525-1588). Walters Art Museum, Baltimore. Estados Unidos

Estudió Humanidades y Filosofía en Valladolid, aunque pudo haberlo hecho en Palencia, y se graduó en Humanidades por la Universidad de Valladolid (9). Se cree que Valverde se trasladó a Italia a la temprana edad de 17 años; se ha argumentado que lo hizo por su posible origen judío, -coincidió con la expulsión de judíos y moriscos de España en virtud de los estatutos de limpieza de sangre (10)-, sin embargo, según Françoise Richer-Rossi, esta suposición carece de autenticidad (11). Más probable es que lo hiciera por las restricciones a las disecciones anatómicas que había en España en aquellos momentos.

Tras su traslado a Italia, Valverde estudia anatomía con Realdo Colombo en Pisa, allí practicó la disección en cadáveres, así se refiere textualmente: “Como en Pisa vi yo en el año 1545 en una mujer, que había muerto su hijo en Florencia, que por ello el Duque Cosme de Medicis le condenó por hacer Anatomía”. Es posible que Valverde estudiase anatomía algún tiempo en Padua, entre 1543 y 1544, aunque este dato carece de evidencia. También pudo estar en Perugia, donde se le relaciona con Mario Podiani en cuya casa estuvo el retrato que se encuentra en la



*Art Gallery* en Baltimore. Referencias de Valverde hechas en algunos pasajes de su obra anatómica aluden inequívocamente que en 1544 se hallaba en Pisa trabajando junto a su maestro Realdo Colombo. Posteriormente se trasladaría a Roma (1548) donde trabaja con Bartolomeo Eustachio, y allí fijaría su estancia definitiva (9, 12).

A juzgar por las relaciones que Valverde mantuvo en Italia su prestigio debió llegar a altas cotas; fue médico personal del Cardenal Juan Álvarez de Toledo, se relacionó con Alfonso Rodríguez de Guevara, médico de cámara de Catalina de Austria, con Pedro Jimeno, catedrático en Valencia, y con Bernardino Montaña de Monserrate, médico del emperador Carlos V.

Durante estos años preparó la “*Historia de la composición del cuerpo humano*” su gran aportación a la Anatomía Renacentista, texto que en un principio pensó dedicar al Pontífice Paulo III, sin embargo, en la impresión definitiva lo hizo a su protector Juan Álvarez de Toledo como consta en su dedicatoria. Cesar Fernández-Ruiz refiere que Juan Valverde pudo haber llegado a ser médico del Papa Paulo III, este dato lo pone en relación a la Bula Papal que le concediera a Valverde en 1558 (2, 13); la bula contenía unos privilegios extraordinarios “*cuantos celebren misa sacan ánima del purgatorio; cuantos visiten el altar dando limosna voluntaria ganan cuarenta y siete mil años de perdón; cada domingo se ganan remisión de la tercera parte de los pecados, y los perdones e indulgencias como si visitasen las Iglesias de Roma y el Santo Sepulcro de Jerusalén y Santiago*”. Existen referencias que Valverde tuvo una presencia continuada en Roma, enseñó medicina en el Hospital Espíritu Santo, y aspiró al cargo de médico pontificio por la vacante que dejara Andrés Laguna recayendo este puesto finalmente en Juan de Aguilera; también su maestro Realdo Colombo atestiguó que estuvo presente en la autopsia de San Ignacio de Loyola (2, 14).

Es poco probable que Valverde hiciera un viaje al final su vida a Hamusco con el propósito de llevar las Indulgencias Pontificias a la Cofradía de San Sebastián. Esto estaría justificado por su afianzamiento en Roma, sus servicios al Cardenal Juan Álvarez de Toledo, las enseñanzas de medicina en el Hospital Espíritu Santo y su posible origen judío (4, 15). No se tiene constancia documentada de su muerte; los datos conocidos sobre la fecha de fallecimiento de Valverde son indirectos, está acreditado que en 1557 permanecía en Roma junto a Federico Rinaldi como Custodio de la Biblioteca Vaticana, la concesión de la Bula Papal por Paulo III en el año 1558, y el hecho de que la edición latina de “*Historia de la composición del cuerpo humano*” publicada en latín en 1598 ya no estuviera dedicada a Felipe II, esto hace suponer que pudo haber muerto antes, es de imaginar que si hubiera seguido vivo en aquella fecha, se la hubiera dedicado a su Rey. Por otro lado, el documento de la concesión de la Bula Papal, referido por el Abad Gabriel Guzmán del convento de San Sebastián permite saber que Juan Valverde ya habría muerto en 1602. De todos estos datos se puede inferir que Valverde habría fallecido en Roma en 1588 (16).

Sorprende la gran cantidad de referencias conocidas sobre su obra científica y los escasos datos sobre su historiografía personal. Muchas de las menciones más seguras corresponden a referencias indirectas que aparecen en sus escritos, su anatómica constituye la culminación del esfuerzo español al conocimiento del cuerpo humano durante el Renacimiento (17).

#### OBRA CIENTÍFICA DE VALVERDE

Durante la primera década de su estancia *Joannis Valverdi* en Italia, escribe “*De animi et corporis sanitate tuenda libellus*” (1552) (Fig. 3), un tratado sobre higiene, alimentación y buenas costumbres. La temática higiénico-sanitaria era un tema muy generalizado entre los tratadistas del siglo XVI, muchos de ellos inspirados en Galeno. La primera edición (París, 1552), está realizada por el impresor Carolus Stephanum, y la segunda en Venecia por Domingo Giglio, impresión dedicada al Cardenal Giromano Verallo, legado pontificio en Francia durante el Concilio de Trento (18, 19).

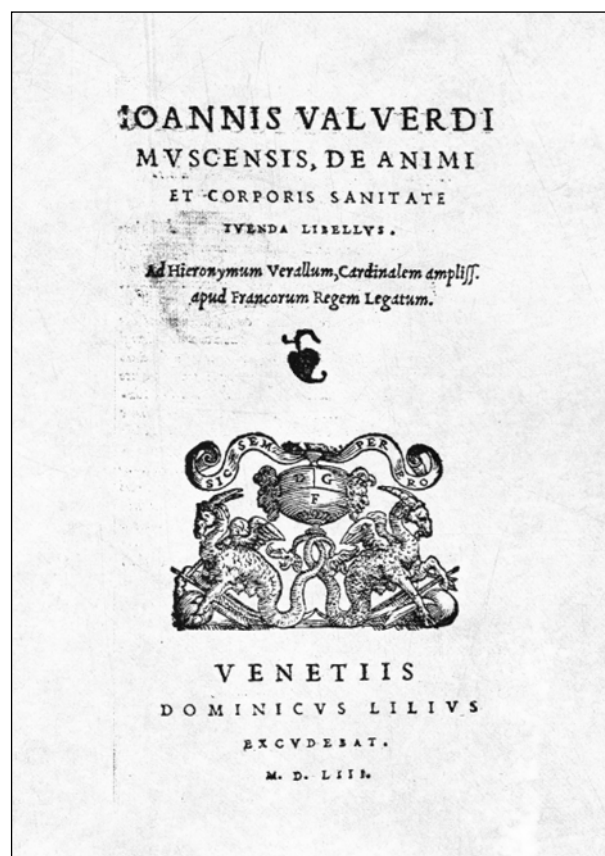


Figura 3. Joannis Valverdi. “*De animi et corporis sanitate tuenda libellus*” (1552)

Su obra con proyección internacional fue la “*Historia de la composición del cuerpo humano*” (Fig. 4), tratado anatómico cuya primera edición se publicó en castellano en Roma en 1556, los editores fueron

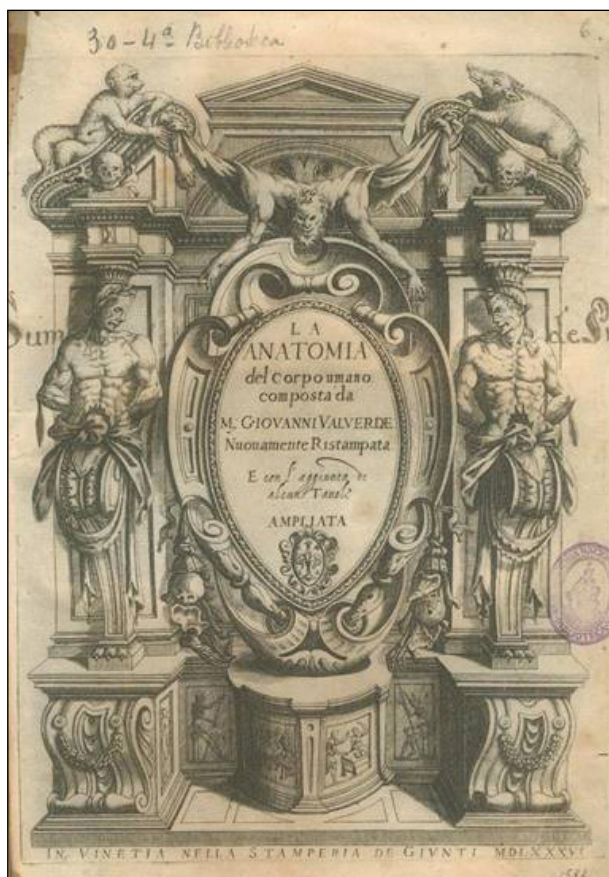


Figura 4. "La Anatomia del corpo umano composta da M Giovanni Valverde" MDLXXXVI. (Cortesía de la Real Academia Nacional de Medicina de España)

Antonio de Salamanca, Antonio Lafreri y Antonio Baldo de Ansoa; en un principio Valverde pensó dedicarla al Pontífice Paolo III, sin embargo, en la impresión definitiva aparece el cardenal Juan Álvarez de Toledo como reza en su dedicatoria. El tratado tuvo varias versiones, la primera de ellas, *Anatomia del corpo humano*, se publicó tres años después de la edición principal y se reeditó en 1559 y 1560, en Venecia se reeditaron al menos cinco ediciones (dos en el siglo XVI y tres al principio del XVII). Las ediciones escritas en italiano de 1559 y 1586 fueron traducidas por Antonio Tabo de Albenga, persona que se autocalifica como "familia" de Valverde, dato que hace sospechar su posible enlace matrimonial con los Tabo. La edición italiana de 1559 incluye una dedicatoria a Felipe II, lo cual habla a favor de su vinculación con España, sin embargo, en la edición latina de 1589, ya no aparece la dedicatoria, hecho poco probable que hubiera ocurrido en vida de Valverde, por esta razón se piensa que debió fallecer antes de 1589 (1, 20, 21)

La obra de Valverde está dividida en siete libros o "partes", todos provistas de sendas notas preliminares, privilegios y proemio; la ordenación responde al modelo arquitectural vesaliano descendente, de la cabeza a los pies, para Laín Entralgo representa la idea imperante de la época y los conceptos de la pintura y escultura renacentista (22, 23).

- Libro I: Estudia y describe los huesos y cartílagos del cráneo, oído, cara y dientes; contiene siete láminas dedicadas a la osteología, el hioides, la columna vertebral y las extremidades.
- Libro II: Hace correcciones a los conceptos de Vesalio, y lo dedica a los músculos y ligamentos, incluye dieciséis láminas dedicadas a la miología.
- Libros III: Dedicado a la morfología de los órganos de la digestión y generación, comprende seis láminas.
- Libro IV: Dedicado al aparato respiratorio y corazón, contiene una única lámina.
- Libro V: Se refiere al sistema nervioso central y globo ocular, contiene tres láminas.
- Libro VI: Trata del sistema vascular, comprende cinco láminas dedicadas al sistema arterial y venoso de los vasos periféricos.
- Libro VII: Estudia los nervios craneales y del sistema nervioso periférico, contiene cuatro láminas sobre los nervios periféricos.

Los capítulos más brillantes de la obra están dedicados a la osteología y miología, son de destacar entre sus mejores aportaciones las referentes a la anatomía ocular y a los huesecillos del oído medio. Las veinticinco láminas de la edición "princeps" son de excelente precisión anatómica y gran belleza artística, están basadas en las que dibujó Jean Stefan van Kalkar, discípulo de Tiziano para ilustrar "La Fábrica" de Vesalio. La autoría de las láminas se han atribuido a Gaspar Becerra, sin embargo, el hecho de que Valverde prodigara elogios al pintor extremeño Pedro Rubiales parece ponerlo en duda. Independientemente de quien sea el autor, el estilo de los dibujos corresponde a Gaspar Becerra que utiliza un patrón estético derivado de la última forma de arte pictórico de Miguel Ángel (24).

En la Tabla 1 del Libro II, dedicada a los músculos (Fig. 5), aparece la figura de un hombre desollado sosteniendo su propia piel en una mano, el parecido con la imagen de San Bartolomé manteniendo en la mano su propio rostro que pintara Miguel Ángel en el Juicio Final sito en la Capilla Sixtina es extraordinario; posteriormente, se descubrió que las facciones del colgajo de piel que porta San Bartolomé en su mano era un autorretrato del propio autor. Este ejemplo explica la interrelación que tuvieron las ciencias y las artes durante el Renacimiento (24, 25).

El control de los derechos de la propiedad intelectual en el Renacimiento lo llevaba entonces la Iglesia Católica. Galeatius Ratulus, en nombre del Papa Paulus III, se refiere en el libro "*Historia de la compoficion del cuerpo humano, eferita por Ioan d' Valverde de Hamufco*", en Latino e Hispano por nuestro amado hijo Juan Valverde en los siguientes términos: "Para que nadie imprima el libro y lucrarse así del trabajo, aplicación y gasto ajeno y atendiendo los ruegos del propio Juan Valverde



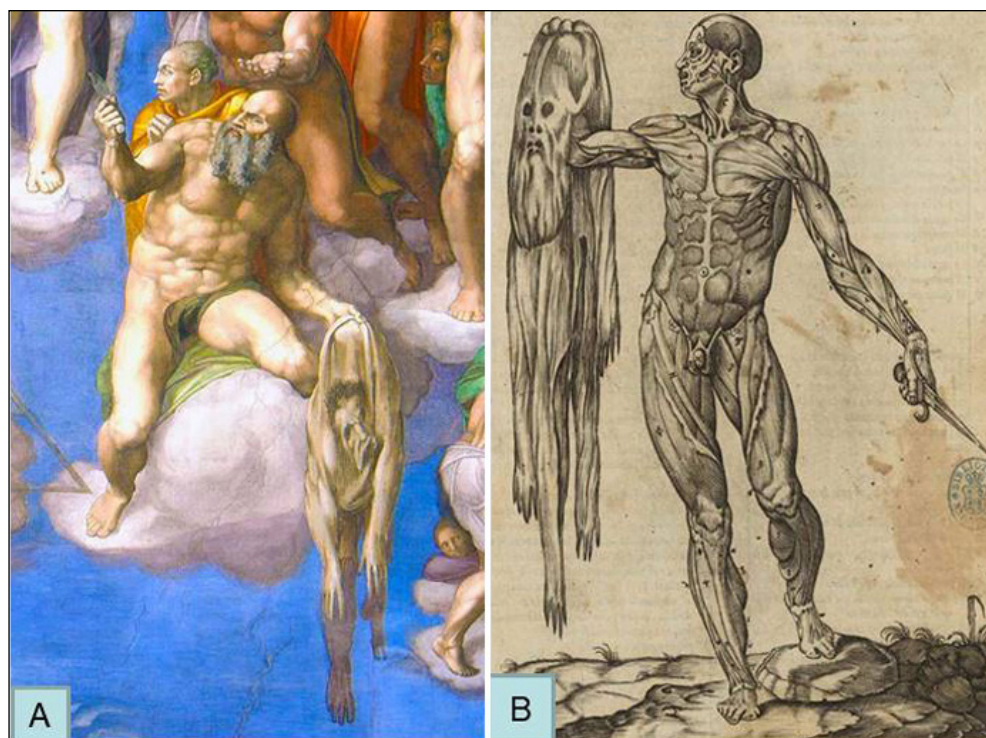


Figura 5. A. Bajo los pies de Cristo, San Bartolomé muestra en una mano el instrumento con el cual fue desollado vivo y en la otra, la piel que le fue arrancada, Miguel Ángel Buonruoti pintó en esta piel su propio rostro. B. Juan Valverde; Tauola I, del Lib II, hombre desollado con su rostro en la mano

Tabla1.- COMPARACIÓN DE LAS OBRAS ANDRÉS VESALIO VS. JUAN VALVERDE

	<b>Andrés Vesalio (1514-1564)</b>	<b>Juan Valverde (1525-1587)</b>
Origen	Bélgica (Bruselas)	España (Palencia)
Formación	Lovaina y París	Universidad de Valladolid
Obra	1545: <i>De humani corporis fabrica libri septem</i>	1556: <i>Historia de la composición del cuerpo humano</i>
Madurez	28 años	31 años
Dedicatoria	Emperador Carlos V	Juan Álvarez de Toledo
Idioma	Latín académico	Castellano (Romance)
Páginas	824	154
Publicación	Basilea	Roma
Láminas	73 Xilografías (taco de madera)	42 Calcografías originales en cobre
Editor	Johannes Oporianus	Antonio Martínez de Salamanca y cols.
Ilustrador	Jean Stefan van Kalkar (discípulo de Tiziano)	Nicola Beatricetto (grabador francés)
Fondo	Vistas de Abano Terme	Tierras áridas sobre vegetación pobre (paisaje ¿castellano?)
Simbolismo	Pobre	Rico (gran carga teológica)
Idiomas	Latín (en Español en 1997)	Español, Latín, Italiano, Griego, Flamenco
Difusión	Muy limitada	Muy amplia
Curiosidad	1564: Autopsia a un noble vivo sincopado. Condenado a la hoguera, Felipe II lo indulta por peregrinar a Tierra Santa	Error de tratamiento y lentitud de actuación Consigue una Bula Papal para la Cofradía-Hospital San Millán de Amusco

*dirigidos a Nos, prohibimos por la presente, a todos y cada uno que viven fuera de los dominios de la Santa Iglesia Romana bajo pena de excomunión latae sententiae y en cambio a todos los que viven dentro de los dominios citados bajo pena, además de la anterior, de pérdida de los libros y de pagar a la Cámara Apostólica cien ducados de oro de Cam*” (26).

## POLÉMICA ENTRE VESALIO Y VALVERDE

Las relaciones profesionales entre Vesalio y Valverde no estuvieron exentas de controversia. En la (Tabla 1) se realiza un análisis comparativo entre la personalidad y las obras “*De humani corpori fabrica libri septem*” y la “*Historia de la composición del cuerpo humano*”. Valverde estuvo identificado entre los ambientes anatómicos críticos con la obra de Vesalio, dichas desavenencias trascendieron a lo profesional, especialmente fue patente la enemistad de Andrés Vesalio con Realdo Colombo, maestro de Valverde. Un reflejo de esta discrepancia debió ser la defensa entusiasta que hizo el gran anatomista Gabriele Falloppio de Valverde, lo que hizo que Vesalio le dedicara una dura crítica a su obra “*Anatomicarum Gabrielis Falloppi observationum examen*” (27, 28).

Las principales acusaciones de que Valverde hubiera plagiado “La Fábrica” de Vesalio procedieron del norte de Europa, -Vesalio era original de Bruselas-, estas imputaciones presentaron muchas veces argumentos carentes de solidez, basta un examen somero de su obra para entender que el propósito era más interesado que con base científica (29). Valverde fue crítico ante los errores de sus maestros y predecesores, planteó rectificaciones de forma expresa a varios equívocos conceptuales de Vesalio y de Galeno. Corrigió la inserción proximal de los músculos rectos del abdomen que Vesalio llevara la inserción hasta las clavículas, modificó la anatomía de las articulaciones de los dedos y de la aponeurosis de los músculos abdominales, y verificó la anatomía del hueso estribo del oído medio y del tabique nasal. Una corrección poco conocida fue la demostración de la integridad del tabique interventricular en contra de las teorías de Galeno que lo consideraba poroso “el septum del corazón es tan macizo, denso y compacto como el resto del corazón”. Trato similar otorgó a su maestro Colombo cuando menciona la circulación menor de la sangre, a la sazón recientemente estudiada por su maestro, labor que hizo destacar.

Todo esto hace pensar más en el espíritu crítico de investigador científico de Valverde que hace de sus maestros, que apropiarse de sus trabajos (16, 30, 31).

Valverde también fue acusado de plagiar las láminas anatómicas de “La Fábrica” de Vesalio, Valverde se defendió diciendo que las modificaciones las hizo cuando creyó necesario, y que fueron hechas para clarificar imágenes o corregir errores. Unos ejemplos de esto son:

“... Solo quiero advertir al lector que la primera figura es diferente a la de Vesalio porque la suya no está bien hecha como cada uno podrá ver...”

“... Esta figura difiere de la de Vesalio en que en ésta no se ven los morcillos sino como están en el hombre, y en la suya se ven algunos que se hallan en las monas y en otros animales brutos...”

“... esta figura difiere de la de Vesalio en que en ésta el segundo par de morcillos de la cabeza no está como en la suya por parecerme muy confuso...”

Sin embargo, Valverde no presenta un enfrentamiento hostil hacia sus maestros, siempre fue respetuoso hacia ellos. Respecto a Vesalio, hace continuas referencias a sus aportaciones científicas en las que se pone de manifiesto su respeto.

“...pero lo haré así por desviarme del Vesalio lo menos posible...”

En el prólogo de la “*Historia de la Composición del Cuerpo Humano*”, justifica su utilización de las láminas originales de *De humani corporis Fabrica*.

“*Aunque a algunos amigos míos parecía que debiese hacer nuevas figuras, sin servirme de las de Vesalio, no lo he querido hacer por evitar la confusión que dello se pudiera seguir no se conociendo tan fácilmente en lo que convengo o desconvengo con él, y porque sus figuras están tan bien hechas que me pareciera invidia o malinidad no querer aprovecharme dillas*” (32, 33, 34).

## APORTACIONES DE LOS ANATOMISTAS ESPAÑOLES AL RENACIMIENTO

Durante el Renacimiento, la medicina española, y en especial la anatomía sufrió una gran transformación, esto estuvo condicionado por la riqueza española procedente de América, la hegemonía europea de los Austrias y el intercambio entre los científicos españoles, que hicieron el siglo de esplendor para la Ciencia y la Medicina en España (35).

La enseñanza de la anatomía en las universidades españolas se vio enriquecida por los médicos españoles formados con maestros del Renacimiento; Pedro Gimeno, alumno de Vesalius en Padua y de Syivius en París, enseñó disección anatómica en la universidad de Valencia y practicó la preparación del cadáver según Vesalio, escribió el libro “*Dialogo de re medic*”, Bernardino Montaña, médico de Carlos V y catedrático de anatomía en la Universidad de Valladolid, escribió el libro la “*Anathomia del hombre*”; Luis Collado, discípulo de Vesalio, catedrático de “*Principios y Práctica*”, y de “*Anatomía*” en la universidad de Valencia, escribió el “*Liber de Ossibus*”; Juan Valverde de Amusco, su obra magna “*Historia de la composición del cuerpo humano*” fue el texto anatómico más leído de su tiempo; y Alonso Rodríguez de Guevara, estudió anatomía con Colombo, impartió anatomía en el cadáver en Valladolid; su principal libro fue “*In*

*pluribus ex iis quibus Galenus impugnatur ab Andrea Vesalio Bruxelensi in constructione et usu partium corporis humani, defensio: et nonnullorum quae in anatome deficeret videbantur supplementum*". Juan de Arfe y Villafañe, publicó "*De varia commesuratione*" donde aparecen los más bellos grabados anatómicos realizados en matriz de acero por José Asensio y Torres La cronología de los tratados anatómicos renacentistas aparece en la Tabla 2 (36, 37, 38).

Las principales aportaciones realizadas por los anatomistas españoles renacentistas se pueden sintetizar: fueron pioneros en aplicar el método del conocimiento basado en la disección humana, Andrés Laguna publica la primera anatomía impresa en París, se rectifican los errores de Vesalio dotando a la anatomía de mayor rigor y exactitud (Valverde, Jimeno y Collado); comienza el uso de los textos ilustrados tipo manual donde las imágenes pasan a ser parte del proceso del conocimiento (Montaña

Tabla 2.- CRONOLOGÍA DE LA ANATOMÍA EN EL RENACIMIENTO

AÑO	AUTOR	OBRA ANATÓMICA	CARACTERÍSTICAS DEL TEXTO
1535	Andrés Laguna (1499-1560)	<i>Anatómica Methodus</i>	Primera Anatomía impresa en París Pionero en realizar autopsias Critica la enseñanza tradicional
1540	Luis Vasseo (1550-1580)	<i>Anatomia corporis humani</i>	Introduce los cuadros sinópticos
1542	Luis Lobera (1480-1551)	<i>Libro de Anatomía del mundo menor o microcosmo...</i>	Usa el español en su "Sueño" Introduce la idea estructural de la "torre"
1543	Andrés Vesalio (1514-1564)	<i>De Humanis corporis fabrica</i>	Obra cumbre en latín académico Metáfora de una Fábrica
1546	Miguel Servet (1511-1553)	<i>Syruporum universae ratio ad Galeni censura diligenter...</i>	Descubre la circulación pulmonar Inicia la fisiología –antes que Harvey
1549	Pedro Gimeno (1515-1551)	<i>Diálogus de re médica</i>	Primero en usar el esqueleto completo Reforma docente en medicina
1550	Bernardino Montaña (1480-1558)	<i>Anathomia del hombre</i>	Primera anatomía escrita en romance
1551	Fusch (150-1560)	<i>Epitome de corporis humani fabrica</i>	Metáfora de una Casa Real
1552	Bartolomeo Eustachius (1520-1574)	<i>Tabulae Anatomica Opuscula Anatomica</i>	Describe: conducto torácico, suprarrenales, y trompa de Eustaquio
1556	Juan Valverde (1525-1589)	<i>Historia de la composición del cuerpo humano</i>	Manual práctico de anatomía Correcciones a Vesalio en español
1559	Realdo Colombo (1516-1559)	<i>De Re Anatomica</i>	Describe circulación de la sangre
1561	Luis Collado (1520-1572)	<i>In Galeni liber de ossibus commentarius</i>	Catedrático en Valencia
1571	Gabriel Fallopio (1523-1559)	<i>De humani corporis anatomiae compendium</i>	Describe el tímpano, canales semicirculares, nervios del cerebro y trompas uterinas
1581	Alberti Salomon (1540-1600)	<i>Historia plerumque partium corporis humani</i>	Describe los huesos wormianos y por primera vez la vejiga
1587	Giulio Aranzio (1516-1559)	<i>Anatomicarum observatio</i>	Describe el ductus arterioso y el cuarto ventrículo
1598	Juan Sánchez (1521-1571)	<i>Crónica e historia general del hombre</i>	Utiliza la metáfora del Reino



y Valverde), y se priman en el lenguaje científico las ideas de claridad, sencillez y rigor (Vaseo, Montaña y Valverde).

### LA MEDICINA Y EL RENACIMIENTO ESPAÑOL

El Renacimiento europeo fue el fruto de la sustitución del teocentrismo medieval por el antropocentrismo, a ello contribuyó la difusión de las ideas del humanismo. Se plantea una nueva forma de ver el mundo y al hombre con nuevos enfoques en los campos de las artes, la política, la filosofía y las ciencias. Supuso originariamente una vuelta a los valores de la cultura grecolatina y a la contemplación libre de la naturaleza tras siglos de predominio de una mentalidad rígida y dogmática establecida en la Europa Medieval. La principal causa dinamizadora de las corrientes culturales y científicas que surge en el Renacimiento fue la invención de la imprenta por Gutenberg, resulta evidente que la difusión de las ciencias y en especial la Medicina se verían favorecidas por la imprenta. Es entonces cuando el humanismo médico y el interés renacentista generarán un importante avance el conocimiento de la anatomía y otros saberes médicos (38).

Descartando a Paracelso como el médico más renovador del siglo XVI, las investigaciones anatómicas alcanzaron su plenitud. El estudio morfológico de los órganos en el cadáver humano suscitó un interés inusitado, no superado por el resto de las disciplinas y conocimientos médicos. Es entonces cuando el médico comienza a conocer la verdadera estructura y disposición de las partes del organismo humano rompieron el velo de la tradición medieval.

En el plano de la anatomía, desde la Baja Edad Media se venían practicando disecciones solemnes "anatomías" a semejanza de las de Bolonia; en España se oficiaron en las universidades de Lérida, Zaragoza y Salamanca, se realizaban una o dos por año, sin embargo, estas prácticas eran solo ocasionales, y contribuían escasamente a la transmisión de los conocimientos. Sin embargo, no solo la anatomía española alcanzó gran altura, también la hizo la cirugía, la medicina, la farmacología y el humanismo médico (39).

La cirugía española del Renacimiento se vio enriquecida por los avances anatómicos y por la búsqueda de soluciones para los problemas que planteaban los traumatismos y las heridas de los frecuentes conflictos bélicos. Esto se materializaría en las obras de cirujanos militares como Ambrosio Paré, "Método de tratar las heridas causadas por arcabuces y otros bastones de fuego y aquellas que son hechas por pólvora de cañón"; y la "Práctica y Theorica de la Cirugía" escrita por Dionisio Daza Chacón (40).

En el campo de la farmacología Sevilla se convirtió en el principal centro de referencia, allí se estudiaron las nuevas plantas con propiedades terapéuticas traídas de América. Nicolás Bautista Monardes, médico y

botánico español escribió "Historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales que sirven de medicina", Juan Fragoso, cirujano de cámara de Felipe II, autor de "Discursos de las cosas Aromaticas, árboles y frutales, y de otras muchas medicinas simples que se traen de la India Oriental, y sirven al uso de la medicina", y Francisco Hernández de Toledo, médico investigador de la materia médica Mexicana, creador "*De la natvraleza, y virtudes de las plantas, y animales que estan receuidos en el vso de Medicina en la Nueva España*" (41).

Entre los médicos representativos del humanismo renacentista español encontramos a Francisco Valles de Covarrubias, conocido como el Galeno Español, en su obra "*Controversiarum medicarum et philosophicarum libri decem*" analiza cuestiones problemáticas sobre fisiología, patología, clínica y terapéutica; Juan Huarte, médico y filósofo, autor de "Examen de ingenios para las ciencias", se trata de un texto precursor de la psicología diferencial, la orientación profesional y la eugenesia; y el filósofo Miguel Sabuco y Álvarez, autor de "La Nueva Filosofía de la Naturaleza del Hombre" donde reflexiona sobre las razones de su vivir, enfermar y morir, Sabuco es un precursor de la fenomenología existencialista, en lo que se refiere al análisis de las actitudes frente al mundo: el temor, la preocupación, la angustia y la esperanza (42).

### CONCLUSIONES

\* La obra de Juan Valverde "Historia de la composición del cuerpo humano", fue el tratado anatómico de referencia en la Europa Renacentista.

\* Las aportaciones de anatomistas y médicos españoles a la medicina del Renacimiento son comparables a los de las escuelas italianas, y muy superiores a las de otros países europeos.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos: a Dn. Ignacio Díaz Delgado-Peña, bibliotecario de la Real Academia Nacional de Medicina por haber proporcionado las imágenes que ilustran el artículo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro R. El Doctor Juan de Valverde de Amusco. Boletín del Colegio de Médicos de la Provincia (Palencia). 2006; pp. 209-218.
2. Fernández Ruiz C. Estudio biográfico sobre el Dr. Juan Valverde, gran anatomista del siglo XVI y su obra. Clínica y Laboratorio (Zaragoza), 1940; LXVI, 390 pp. 207-240.
3. Guerra F. Juan Valverde de Amusco. Clio Med

- II. 1967: 339-362.
4. Riera J. Juan Valverde de Amusco y la medicina del Renacimiento. Valladolid (España): Ediciones de la Universidad de Valladolid, Europa Artes Gráficas S. A., 1986.
5. Zeri F. Italian Paintings in the Walters Art Gallery. Baltimore. Walters Art Gallery. Catalogue number 261. 1976; pp. 385-387.
6. Pazzini, A: Uno sconosciuto ritratto di Andrea Vesalio. Istituto di Historia della Medicina. Roma, 1966.
7. Guerra F. Juan de Valverde de Amusco; evidence for the identification of his portrait claimed to be that of Vesalius with a reappraisal of his work. Oxford, (UK): Oxford Press; 1967.
8. Romeo G. Lavinia Fontana, pintora (1552-1614). Madrid (España): Archivos Vela; 2019. ISBN: 9788412089714.
9. Riera Palmero J. Arte y medicina en el Renacimiento: Juan Valverde de Amusco (1525-1588). Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 2016; 53:175-218.
10. Domínguez Ortiz A. Historia de los moriscos. Madrid (España): Editorial Mapfre. 1992; pp. 47-49.
11. Richer-Rossi F. Science, politique et religion: Historia de la composición del cuerpo humano (Rome, 1556) et sa traduction italienne (Venise, 1559). Juan Valverde de Amusco, un converso entre l'Espagne et l'Italie?.. Ed. Rica Amrán. Las minorías: Ciencia y religión, magia y superstición en España y América (siglos XV al XVII). Santa Barbara, University of California (EE UU): Publications of Humanista. 2015, pp. 74-84. ISSN: 1540-5877.
12. Moreno-Egea A. Aportaciones de los anatomistas españoles del Renacimiento. Revista Hispanoamericana de Hernia. 2016; 4:113-122.
13. Vázquez V J. Los anatómicos de la época del Renacimiento. Trab Cát Hist Med Univ Madrid. 1935; 4:201-224.
14. Rusell KF, "Juan Valverde de Amusco". Aust N Z J Surg. 1953; 22: 302-304.
15. Granjel LS. Humanismo médico renacentista. En: Laín Entralgo P. Historia universal de la medicina. Tomo IV. Barcelona (España): Salvat Editores, S. A.; 1973; pp. 33-41.
16. Laín Entralgo P. Historia de la composición del Cuerpo Humano. Presentación de la reproducción facsímil. Biblioteca de clásicos de la Medicina Española. Madrid (España): Edición Fundación Ciencias de la Salud, 1991.
17. Fernández Rodríguez LJ. La anatomía, de sus orígenes a la revolución anatómica en el renacimiento. Juan Valverde de Amusco. UNED, 2018. URL: [https://qinnova.uned.es/archivos\\_publicos/qweb\\_paginas/15846/7luisfernandezlaanatomiaenelrenacimientojuanvalverdedeamuscofinal.pdf](https://qinnova.uned.es/archivos_publicos/qweb_paginas/15846/7luisfernandezlaanatomiaenelrenacimientojuanvalverdedeamuscofinal.pdf)
18. Granjel LS. La medicina española renacentista. En; Granjel LS Historia general de la medicina española. Vol. II Salamanca (España): Ediciones Universidad de Salamanca; 1980.
19. Fernández del Castillo F. La Historia de la Composición del Cuerpo Humano de Juan Valverde de Amusco. Bol. Biblioteca Nacional (México). 1967; 18:139-145.
20. Bennassar B. Histoire des Espagnols. Paris (France): Armand Colin. 1985; pp. 507-508.
21. López Piñero JM. "La disección y el saber anatómico en la España de la primera mitad del siglo XVI". Cuadernos de Historia de la Medicina Española. 1974; vol. XIII: pp. 31-110.
22. Guerra F. Medicina del Renacimiento. En: Historia de la Medicina. Las Rozas, Madrid (España): Ediciones Norma. 2007; pp. 135-171.
23. Meyer AW, Wirt SK. The Amuscam illustration. Bull Hist Med. 1943; XIV: 667-687.
24. Redin MG. Pedro Rubiales, Gaspar Becerra y los pintores españoles en Roma, 1527-1600. Madrid. Editorial CSIC-CSIC Press; 2008.
25. Szladits LL. The influence of Michelangelo on some anatomical illustrations. J Hist Med. 1954; 9:420-427.
26. Maraval JA. La época del Renacimiento. En: Laín Entralgo P. Historia Universal de la Medicina; Tomo IV. Barcelona (España): Salvat Editores, S. A.; 1973:1-19.
27. Ansón BJ. Anatomical tabulae and initial letters in Vesalius, Fabrica and imitative Works. Surg Gynecol Obstet. 1949; 41:96-120.
28. Castiglioni A. Historia de la Medicina. Barcelona (España): Salvat Editores S. A.; 1941.
29. Valverde de Amusco J: Historia de la composición del cuerpo humano. Madrid (España): Ediciones Turner. S. A.; 1985. ISBN 13: 9788486917357.
30. Fernández Martín L. Orígenes de la disección anatómica en la Universidad de Valladolid. Cuad Hist Med Esp. (Universidad de Salamanca). 1974; 13: 359-360.
31. Moreno-Egea A. El anatomista español que se atrevió a rectificar a Vesalio: Juan Valverde de Amusco. Int J Morphol. 2016; 34:1009-1016.
32. O'Malley CD. Bernardino Montaña de Monserrate. Author of the first anatomy in the spanish language. J Hist Med. 1946; 1: 87-107.
33. Hernández Mansilla JM. Juan Valverde de Amusco, a hombres de gigantes. Instituto se Ética Clínica Francisco Vallés, UEM pp. 13-18. URL: <https://www.institutoeticaclinica.org/wp-content/uploads/Juan-Valverde-de-Amusco-a-hombres-de-gigantes.pdf>
34. Martín-Araguz, A, Bustamante-Martínez C, Toledo-León D, López-Gómez M, Moreno-Martínez JM. La neuroanatomía de Juan Valverde de Amusco y la medicina renacentista española. Rev Neurol. 2001; 32:788-797.
35. Alberti López L. La anatomía y los anatomistas españoles del Renacimiento. Madrid (España): Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1948; pp. 276-281.
36. Zuluaga Gómez A. Disección en el cadáver: Una lección de Anatomía Topográfica. Arch Esp Urol. 2006; 59: 855-857.
37. Saunders JB, O'Malley CD. Bernardino Montaña de Monserrate: autor of the first anatomy in the spanish language; its relationship to de Mondeville, Vicary, Vesalius, the english Gemius, and the history if de circulation. J Histol Med Allied Sci. 1946; 1: 87-107.
38. García Guerrero M. Medicina y arte. La revolución de la anatomía en el Renacimiento. Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol. 2012; 35:25-27.

39. Lindberg DC. Los inicios de la ciencia occidental. Barcelona (España): Ediciones Paidós; 2002.
40. García Jáuregui C. La formación de la terminología anatómica en España (1493-1604). Universidad de Salamanca, Tesis Doctoral; 2010.
41. López Piñero JM: Medicina, historia, sociedad: antología de clásicos médicos. Esplugues de Llobregat, Barcelona (España): Ariel; 1969.
42. Romero y Huesca A, Ramírez Bollas J, Ponce Landín FJ, Moreno Rojas JC, Soto Miranda MA. La cátedra de cirugía y anatomía en el Renacimiento. *Cir Ciruj.* 2005; 73:151-158.

---

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

---

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

---

Si desea citar nuestro artículo:

Burgos Lázaro R, Burgos Frías N, Blázquez González JA, Gilsanz Rodríguez F, Téllez de Peralta G, Rodríguez Montes, JA. Juan Valverde de Amusco en la medicina del Renacimiento español. *An RANM.* 2021;138(01): 82–91. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev09

---

# CONTRIBUTION OF 18F-FDG PET/CT IN OCCULT BREAST CARCINOMA

## APORTACIÓN DE LA 18F-FDG PET/TC EN TUMORES OCULTOS DE MAMA

Valhondo-Rama, Raquel<sup>1</sup>; Brenes Sánchez, Juana M<sup>2</sup>, Wakkie-Corieh, Cristina G<sup>1</sup>; Rodríguez Rey, Cristina<sup>1</sup>; Herrera De la Muela, María<sup>2</sup>; Carreras Delgado, José L<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

<sup>2</sup> Department of Obstetric and Gynaecology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

### Keywords:

Axillary adenopathies;  
Breast Carcinoma;  
Positron Emission Tomography;  
Staging.

### Palabras clave:

Adenopatías axilares;  
Carcinoma de mama;  
Tomografía de emisión de positrones;  
Estadificación.

### Abstract

Early detection of primary lesion with isolated axillary lymph node metastasis without any clinical or radiological evidence of tumour is still a pending issue. It is important to offer these patients a better management and survival. The definition of occult breast carcinoma is redefined as radiological diagnostic techniques progress.

We emphasize the contribution of whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography associated with computed tomography for staging, surgical approach and adjuvant treatments recommendations for these patients.

### Resumen

La detección precoz de la lesión primaria en casos de metástasis aisladas de ganglios linfáticos axilares, sin evidencia clínica ni radiológica de tumor, sigue siendo una cuestión pendiente de resolver. Sin embargo, es importante para ofrecer a estos pacientes un mejor manejo y mayor supervivencia. La definición de carcinoma oculto de mama se redefine a medida que avanzan las técnicas radiológicas de imagen diagnóstica.

Con este trabajo queremos resaltar la aportación de la tomografía por emisión de positrones con flúor-18 fluorodeoxiglucosa asociada a tomografía computarizada de cuerpo entero para la estadificación, el abordaje quirúrgico y las recomendaciones de tratamientos adyuvantes en estos pacientes.

## INTRODUCTION

Thanks to advances in diagnostic techniques the incidence of occult breast carcinoma (OBC) has significantly decreased, today estimated in 0,3-1% of breast cancers overall.(1-7) Nowadays, a patient has OBC when presenting metastatic axillary lymphadenopathies without palpable tumour in the ipsilateral breast, a non-diagnostic radiological assessment for breast tumour and no other primary neoplasm detected outside the breast which may potentially affect the axillary lymph nodes.(4,8) The final diagnosis is based on the histopathological findings and the immunohistochemistry.

Lymphoma is the most common malignant cause of axillary lymphadenopathy followed by breast carcinoma. Less common primary tumours which can metastasize to axillary lymph nodes are thyroid, lung, stomach, pancreas, ovary, colon and various sarcomas.(1,3,5)

There are also some theories that explain this carcinoma arising from ectopic breast tissue due to a failure of resolution of the embryologic mammary ridge, so it could be classified as primary OBC in axillary lymph nodes instead of metastatic OBC, with different management. (5,8,9)

Clinical examination, breast ultrasound (US), mammography (MM), contrast-enhanced CT, magnetic resonance imaging (MRI), fine needle aspiration cytology (FNAC) and biopsy are the most frequently tests used for searching the primary lesion(1-3) but whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography associated with computed tomography (WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT) has its role too.

We describe here how the findings on WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT represented a change in the staging and/or in the therapeutic management in two patients with OBC in our Centre.

### Autor para la correspondencia

Raquel Valhondo-Rama  
C/ Sagrados Corazones, 6, 4A · 28011 Madrid  
Tlf.: +34 616 034 589  
E-Mail: r.valhondorama@gmail.com



## CASES REPORT

### PATIENT 1:

In January 2013 right axillary adenopathies were detected in a 63-year-old woman by MM, MRI, and US without lesions in mammary parenchyma. FNAC and biopsy confirmed metastases of infiltrating Luminal A lobular carcinoma.

WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT showed multiple right axillary adenopathies plus a pathological FDG deposit in a subcarinal lymph node (Figure 1), whose FNAC reported metastasis of breast adenocarcinoma, which directly supposes stage IV.

Neoadjuvant hormone therapy was initiated (Letrozole). Neoadjuvant chemotherapy was rejected due to comorbidities. Right axillary lymphadenectomy showed 6 of 15 nodes with macrometastasis. She received 50 Grays (Gy) of adjuvant radiotherapy (RT)

on right breast, axilla and supraclavicular region plus mediastinum, and continued with Letrozole.

During follow-up, high CEA value was spotted four years later. Ca 15.3, whole-body bone scintigraphy, colonoscopy and oral panendoscopy were normal. PET/CT however reported left pleural implants (Figure 2.A).

Fulvestrant was initiated but CEA level persisted high. New PET/CT study showed enlargement of the pleural implants (Figure 2.B). Chemotherapy was changed to Exemestane-Everolimus. After 16 months of stabilization, PET/CT revealed again progression of pleural implants (Figure 2.C). Therapy with Nab-Paclitaxel was agreed but changed into Tamoxifen because of poor tolerance.

Currently, she remains stable with Tamoxifen on follow-up with mammography, tumour markers and WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT (last follow-up on December 2020) with no lesions identified in breast tissue.

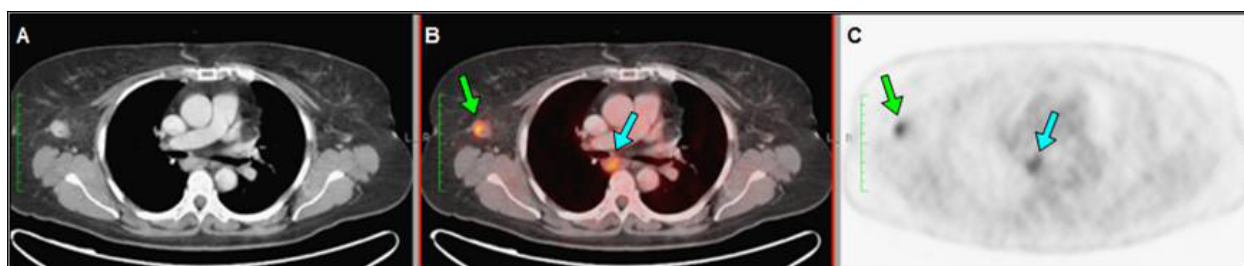


Figure 1. Patient 1. First WB<sup>18</sup>F-FDG PET/C. Axial planes, (A) CT, (B) PET/CT, (C) PET. Green arrows: the largest axillary adenopathy (1.8 cm) with maximum standard uptake value on PET (SUVmax)= 5,6. Blue arrows: subcarinal adenopathy (1.4 cm, SUVmax 5.1).

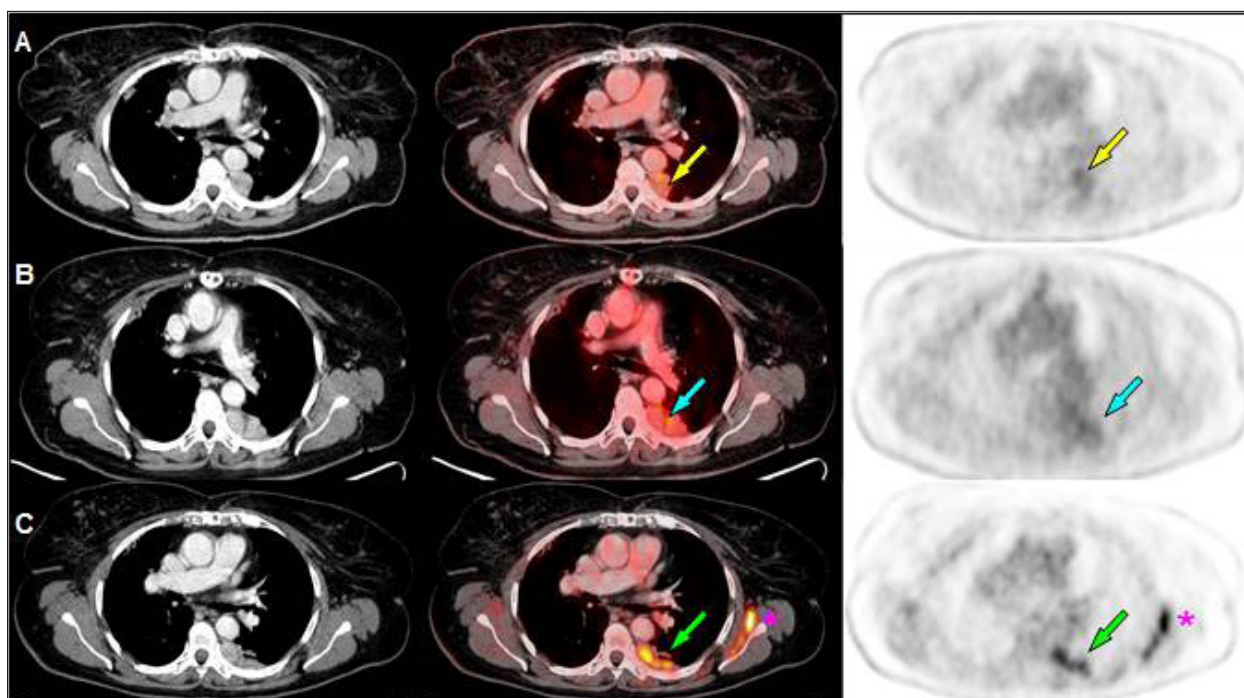


Figure 2. Patient 1. WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT, axial planes. (A) January 2017: left pleural implants (yellow arrows), with SUVmax 3.4. (B) September 2017: progression of pleural implants (blue arrows). (C) January 2019: progression of pleural implants (green arrows); inflammatory FDG uptake in left shoulder muscles (asterisk).



## PATIENT 2:

In December 2018, high CEA value was detected during the follow-up of a 73-year-old woman with previous sigma and endometrial adenocarcinoma surgically treated.

Body-CT spotted a pathological adenopathy in right axilla whose biopsy suggested tumour from female genital tract, without ruling out pancreas or gastrointestinal origin. In January 2019, colonoscopy and oral panendoscopy were normal.

WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT (February 2019) showed multiple right axillary lymphadenopathies and incidental FDG uptake in a hypodense nodule in the left thyroid lobe (Figure 3).

US guided FNAC of the thyroid nodule was compatible with Bethesda 4 follicular neoplasm, pending surgery until treatment of OBC is completed.

## DISCUSSION

Occult breast carcinoma (OBC) was classified by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) as cT0, cN1-2, M0, Stage II-III. However, its prognosis seems better than stage II palpable breast carcinoma. After axillary lymph node metastases, the time of appearance of primary breast cancer varies from 0.5 to 5 years. Early identification of the primary site and its appropriate staging and management result in better prognosis. (1,6,7)

MRI has achieved a sensitivity of 89% with 74% of specificity (1,3-5). When combining MM, US and MRI the sensitivity goes up to 99.4%. (8) Blood tumour markers have also a role, (3) as showed in our patients.

WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT has lower spatial resolution than MRI (sensitivity 63%, specificity 91%) (1,3,10) However, several authors confirm its efficacy to

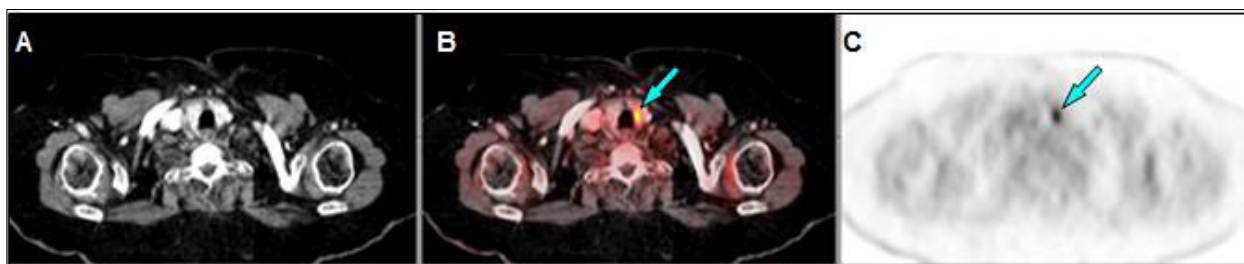


Figure 3. Patient 2. WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT, axial planes, (A) CT, (B) PET/CT, (C) PET. Focal FDG uptake in an incidental thyroid nodule (blue arrows) sized 1.2cm, SUVmax 9.3.

Biopsy of the largest axillary adenopathy reported metastasis of Luminal A breast adenocarcinoma.

With the diagnosis of right OBC, ipsilateral axillary lymphadenectomy was carried out (8 of 13 nodes positive). She began adjuvant Letrozole and adjuvant RT (50Gy on right breast, axilla and supraclavicular region). Chemotherapy was dismissed because of multiple comorbidities.

CEA value remains high (13.7 ng/mL on December 2020, normal range 0.1-5.0) but last WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT (January 2021) confirms disease stabilization. Breast tissue persists without lesions. Increased FDG uptake was observed in the thyroid nodule. Surgery has been rejected for the moment by the patient because of COVID-19 pandemic situation. She continues maintenance therapy with Letrozole.

This study involving human beings is in accordance with the ethical standards of institutional and national research committees and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The two patients signed a generic consent for <sup>18</sup>F-FDG PET/CT.

explore in only one examination several lymph node stations and distant metastasis and to rule out other primary sites. (1-4,9) In our patients, stage IV was early diagnosed in Patient 1 thanks to pathological metabolic activity in a non-enlarged subcarinal lymph node. In Patient 2, the PET/CT study did not change the diagnosis and staging of OBC but another primary neoplasm was early detected. WB<sup>18</sup>F-FDG PET/CT seems especially useful when dense breasts, multicentric disease and/or breast prostheses.

Regarding the therapeutic approach, the traditional choice was like primary breast cancer with nodal metastases: systemic chemotherapy, mastectomy, and axillary lymph nodes dissection. However, the impact of mastectomy on survival is not clear and histopathological examination of the mastectomy specimen do not reveal the primary tumour in one third of patients. (1,6-8)

Current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines® recommend modified radical mastectomy, with the option of breast preservation plus radiation for N1 patients. Johnson et al (7) proved that breast preservation plus RT is reasonable regardless of nodal stage, with similar or even better overall survival comparing to mastectomy. Some studies also suggest that only

breast observation does not adversely influence survival, whereas others report a local recurrence rate of 15.4–63.6% in those cases.(6–8) Yang et al(10) support that OBC might have an excellent response to neoadjuvant chemotherapy achieving pathological complete response, with better survival for these patients. We consider that further studies are required to approve this option taking into account the psychological impact too.

In conclusion, findings on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT can determine a better management. We strongly support its utility for a proper diagnosis, staging and follow-up of patients with OBC. It indeed should be indicated when the primary tumour remains undetected by other diagnostic techniques, specially today when there are new PET/CT equipments available with improved sensitivity and specificity in breast diseases. On the other hand, surgical treatment with breast preservation plus RT instead of mastectomy should be considered in all cases of OBC. Multidisciplinary approach is crucial to reach an optimal management and prognosis for these patients.

#### FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Soundararajan R, Naswa N, Karunanithi S, Walia R, Kumar R, Bal C. Occult breast primary malignancy presenting as isolated axillary lymph node metastasis - early detection of primary site by 18F-FDG PET/CT. Nucl Med Rev. 2016;19:B5–7.
2. Liu M, Liu B, Song Y, Ding L, Dong L. FDG PET/CT reveals the primary tumor in a patient with occult breast carcinoma undetected by other modalities. Clin Nucl Med. 2014;39(8):755–757.
3. Takabatake D, Taira N, Aogi K, et al. Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumors. Breast Cancer. 2008;15(2):181–184.
4. Banzo J, Ubieto MA, González C, et al. Papillary thyroid carcinoma synchronous with breast cancer: An incidental finding in an 18F-FDG PET-CT study carried out in a search for occult breast cancer. Rev Esp Med Nucl Imag Mol. 2012;31(4):213–215. DOI: 10.1016/j.remnie.2012.06.013
5. Park JS, Lee AY, Bae SG, Lee SM. Hypermetabolic axillary mass on 18 f FDG PET/CT: Breast cancer arising from accessory breast tissue. Nucl Med Mol Imaging. 2010;44(4):300–303.
6. Ge LP, Liu XY, Xiao Y, et al. Clinicopatho-

logical characteristics and treatment outcomes of occult breast cancer: A SEER population-based study. Cancer Manag Res. 2018;10:4381–4391.

7. Johnson HM, Irish W, Vohra NA, Wong JH. The effect of local therapy on breast cancer-specific mortality of women with occult breast cancer and advanced nodal disease (N2/N3): a population analysis. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(1):155–164. DOI: 10.1007/s10549-019-05285-x
8. Terada M, Adachi Y, Sawaki M, et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. Breast Cancer Res Treat. 2018;172(1):1–7. DOI: 10.1007/s10549-018-4898-4
9. Uribe A, Berrios C, Yi Li Y. Cáncer en mama axilar: Revisión de la literatura a propósito de un caso. Rev Chil Obstet Ginecol. 2017;82(4):416–423. DOI: 10.4067/s0717-75262017000400416
10. Yang H, Li L, Zhang M, Zhang S, Xu S, Ma X. Application of neoadjuvant chemotherapy in occult breast cancer: Five case reports. Medicine (Baltimore). 2017;96(40):e8200. DOI: 10.1097/MD.00000000000008200.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Si desea citar nuestro artículo:

Valhondo-Rama R, Brenes Sánchez JM, Wakfie-Corieh CG, Rodríguez Rey C, Herrera De la Muela M, Carreras Delgado JL. Contribution of Whole-Body Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. An RANM. 2021;138(01): 92–95. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.rev10

# SÍNDROME DE PROTEUS Y ASOCIACIÓN CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR – A PROPÓSITO DE UN CASO

## PROTEUS SYNDROME ASSOCIATION WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM -CASE REPORT

Vesga Martín, D<sup>1</sup>; Aranzazu Uribe, M<sup>1</sup>; Ortiz Ruiz, D<sup>2</sup>; Zuluaga Quintero, M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Pontificia Bolivariana. Colombia

<sup>2</sup> Universidad de la Sabana. Colombia

<sup>3</sup> Hospital Pablo Tobón Uribe. Colombia. IPS suramericana, Colombia

### Señor Editor

El síndrome de Proteus (SP) es una enfermedad rara, con una incidencia de menos de un caso por cada millón de nacidos vivos, ocasionada por mutación en el gen *AKT1*, el cual codifica una enzima que media la proliferación celular y la apoptosis (1). Se caracteriza por crecimiento excesivo, asimétrico y desproporcionado que puede comprometer cualquier tejido, siendo más afectados el hueso, el tejido conectivo y adiposo, con formación de bulas, bronquiectasias quísticas, sobrecrecimiento de las costillas, anomalías espinales y malformaciones vasculares en cualquier parte del sistema arterial, venoso y linfático, que predispone a eventos trombóticos; principal causa de muerte hasta en el 20% de pacientes (2). Presentamos el caso de una mujer de 22 años con SP fenotípicamente con hemihipertrofia izquierda (Figura 1),

aneurismas venosos poplíteos bilaterales, dilataciones venosas en miembro inferior izquierdo, hemangioma en labio mayor izquierdo y teratoma quístico maduro resecado, con mutación del gen *AKT1* positiva. Ingresó por síncope y trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores, presentó paro cardiorrespiratorio recurrente con actividad eléctrica sin pulso; se demostró Cor pulmonale en el ecocardiograma y en angiografía de tórax, tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo, pero sin malformaciones arteriovenosas mayores pulmonares. Recibió fibrinólisis sistémica con alteplasa 100 mg IV, soporte ventilatorio y vasopresor. Se inició anticoagulación con warfarina, pero dado INR lábil, se cambió a rivaroxabán con adecuada tolerancia y sin complicaciones a los 12 meses de seguimiento. El riesgo trombótico en el SP está relacionado a malformaciones



Figura 1. Fotografía de miembros inferiores de la paciente, en los que se observa hipertrofia de miembro inferior izquierdo, al igual que deformación física.

### Autor para la correspondencia

Mónica Zuluaga Quintero  
C/ 37# 66 A 55 · Medellín, Colombia  
Tlf.: +57 3006 956 126  
E-Mail: mzulu28@hotmail.com

vasculares como hemangiomas o dilataciones varicosas en extremidades inferiores, abdomen y tórax que favorecen la estasis sanguínea sumado a activación plaquetaria y endotelial (3). Keppler - Noreuil et al, describen que el 70% de casos tienen uno o más factores protrombóticos, incluyendo en muchos la presencia de anticoagulante lúpico positivo (4). Adicionalmente la mutación AKT1 pE17K puede causar daño endotelial y disfunción plaquetaria, por presencia de formas solubles de trombomodulina, sVCAM, sICAM, E-selectina y P-selectina (3,4). Con base en lo anterior se ha establecido la importancia de tamizar para TVP y TEP con uso del dímero D, punto de corte de 1.0 mcg/ml, así definir el riesgo y realizar imágenes de acuerdo al caso. Se debe considerar el TEP como causa de paro cardíaco, en pacientes con SP, definir trombolisis temprana y anticoagulación según recomendaciones estándar (2,4). La trombopprofilaxis se recomienda en procedimientos quirúrgicos y no está indicada la anticoagulación crónica de rutina en ausencia de trombosis, pues se desconocen los efectos de la misma en un síndrome con alta tasa de anomalías vasculares (2). Los diferentes reportes de caso y estudios de cohorte muestran una buena respuesta con warfarina y heparina (3-5). La experiencia con anticoagulantes orales directos (ACO) es limitada, pero existe plausibilidad biológica para su uso, por lo que podrían ser una opción a considerar. Si bien en nuestro caso la evolución fue óptima, se desconoce los efectos de los ACO y el uso prolongado en este tipo de pacientes. Hasta la fecha la paciente no ha reingresado a la institución por eventos tromboembólicos o sangrado.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores están especialmente agradecidos con la paciente quien permitió realizar el reporte de caso.

#### FINANCIACIÓN

El presente trabajo no tuvo ningún tipo de financiación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rocha R de CC, Estrella MPS, Amaral DM do, Barbosa AM, Abreu MAM de. Proteus syndrome. An Bras Dermatol. 2017;92 (5):717-720.
2. Keppler-Noreuil KM, Lozier J, Oden N, et al. Thrombosis risk factors in PIK3CA related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019;181 (4):571-581.
3. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. Curr Opin Pediatr.

2019; 31 (6):747-753.

4. Keppler-Noreuil KM, Lozier JN, Sapp JC, Biesecker LG. Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. Am J Med Genet A. 2017; 173 (9):2359-2365.
5. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. Gene Reviews 2012;15.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Vesga Martín D, Aranzazu Uribe M, Ortiz Ruiz D, Zuluaga Quintero M. Síndrome de proteus y asociación con tromboembolismo pulmonar – reporte de caso. An RANM. 2021;138(01): 96–97. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.ce01



# 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](http://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/policies-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](http://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

**Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.**

#### 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](http://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, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, 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. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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.

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el "Artículo de Revisión" pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente 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, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 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. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés. 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. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. 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". Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 800-1000 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 10 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 destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

#### 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.

Laín 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...

### Anales RANM 2020.

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---



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

