

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 (02)

DOI: 10.32440/ar.2021.138.02



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^a 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^a 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*
José Ramón de Berrazueta Fernández · *Cardiología*
Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*
Vicente Calatayud Maldonado · *Neurocirugía*
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*
Miguel Sánchez García · *Medicina Intensiva*
Jorge Alvar Ezquerro · *Medicina Preventiva y Social*



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

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

índice

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿UNA REVOLUCIÓN EN MARCHA?	111
TREATING ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. ¿AN ONGOING REVOLUTION?	
Alberto Ortiz; María Dolores Sánchez-Niño	
FACTORES DETERMINANTES DE VULNERABILIDAD NEURONAL EN ENFERMEDAD DE PARKINSON	114
DETERMINANTS OF SELECTIVE NEURONAL VULNERABILITY IN PARKINSON'S DISEASE	
Natalia López-González del Rey; Javier Blesa; José A. Obeso	
NEUROIMAGING AND NEUROTHERAPEUTICS FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)	124
NEUROIMAGEN Y NEUROTHERAPIAS EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)	
Katya Rubia	
ALERGOLOGÍA Y PANDEMIA COVID19	132
ALLERGOLOGY AND COVID19 PANDEMIC	
Tomás Chivato Pérez	
HIPERTENSION PULMONAR. ACLARANDO CONCEPTOS	137
PULMONARY HYPERTENSION. CLARIFYING CONCEPTS	
José Ramón de Berrazueta Fernández	
LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE A LA LUZ DE LA TELEMEDICINA	143
THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP IN THE LIGHT OF TELEMEDICINE	
María Castellano Arroyo	
CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA EN LA CRISIS COVID-19: ESTRATEGIAS FRENTE A DOS PANDEMIAS	150
BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY DURING THE COVID-19 CRISIS: STRATEGIES FACING TWO PANDEMICS	
Bibiana Lasses Martínez; Jana Dziakova; Antonio Torres	
ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE	157
UPDATE OF PANCREAS TRANSPLANTATION. EXPERIENCE OF THE HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE	
Carlos Jiménez; Enrique Moreno; Alejandro Manrique; Alberto Marcacuzco; Óscar Caso; Iago Justo	
TERAPIA CAR-T 19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA REFRACTARIA	168
EN RECAÍDA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS	
ANTI-CD19 CAR-T CELL THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. EXPERIENCE AT HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS	
Beatriz Vergara; Blanca Herrero; Luis Madero;	
TUMOR CEREBRAL DE ALTO GRADO VERSUS ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. UTILIDAD DEL CORREGISTRO DE PET Y RM	176
HIGH GRADE TUMOR VS STROKE. UTILITY OF PET AND MRI CORREGISTRATION	
María Nieves Cabrera-Martín; Patricia Romero Fernández; Maglen K. Meneses Navas; Pedro Pérez-Segura; Miguel Yus Fuertes; Juan Antonio Barcia Albácar, et al.	
AN UNUSUAL CASE OF ACUTE ABDOMEN: BILATERAL OVARIAN VEINS THROMBOPHLEBITIS	180
UN CASO INUSUAL DE ABDOMEN AGUDO: TROMBOFLEBITIS DE AMBAS VENAS OVÁRICAS	
Anca Oprisan; Macarena Barreda Solana	
TUBERCULOSIS GANGLIONAR EN LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA	183
CON 18F-FLUORDEXOSIGLUCOSA, A PROPÓSITO DE UN CASO	
NODAL TUBERCULOSIS ON POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY WITH 18F-FLUORDEXOSIGLUCOSE, A CASE REPORT	
Maglen Katherine Meneses Navas; Patricia Romero Fernández; María Nieves Cabrera Martín; Aida Ortega Candil; José Luis Carreras Delgado	
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	186

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 MÉDICA
panamericana

EDITORIAL

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿UNA REVOLUCIÓN EN MARCHA?

TREATING ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. ¿AN ONGOING REVOLUTION?

Alberto Ortiz¹; María Dolores Sánchez-Niño²

¹ IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

² IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Departamento de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema mayor de salud cuya carga de enfermedad no cesa de crecer. Se estima que para 2040 se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (1). El 16% de los españoles tiene ERC y el número de personas en tratamiento sustitutivo de la función renal ha crecido en España un 22% en los últimos 6 años. Es más, la esperanza de vida de una persona de 20 años en diálisis es un 70% menor (en torno a 40 años menos) que el de una persona con función renal normal (2). Las manifestaciones de la ERC dependen de dos factores. Por una parte, el acúmulo de toxinas urémicas que deberían eliminarse por el riñón y que al disminuir el filtrado glomerular no se eliminan. Pero, además, los riñones producen diversas hormonas y proteínas con propiedades protectoras tisulares. Así, por ejemplo, la falta de síntesis renal de Klotho produce un envejecimiento cardiovascular acelerado (3). Es mejor conocida la capacidad del riñón para producir eritropoyetina. Los riñones están especialmente preparados para identificar la falta de oxígeno y reaccionar ante ella. Así, reciben un 20% del gasto cardíaco y la circulación renal tiene una doble red capilar: la red capilar glomerular seguida de la red capilar tubular.

Tras extraer las células tubulares proximales, unas de las células metabólicamente más activas del organismo, el oxígeno que necesitan, la sangre prosigue hacia la red capilar de la médula renal, el sitio del organismo que tiene la presión parcial de oxígeno más baja. Se trata pues de una localización idónea para sensor y reaccionar ante la falta de oxígeno. La producción de eritropoyetina es una de las múltiples respuestas a la falta de oxígeno. La eritropoyetina actúa a distancia promoviendo la producción de glóbulos rojos en la médula ósea y por lo tanto aumentando la capacidad de transporte de oxígeno.

La ERC se caracteriza por el desarrollo de anemia que es más frecuente y grave al bajar el filtrado glomerular (3). En ausencia de tratamiento los pacientes en diálisis tienen cifras de hemoglobina de 5 a 6 g/dl y dependen de transfusiones periódicas. Desde la década de los 90 disponemos de diversas formas de eritropoyetina humana recombinante y sus derivados que se administran de forma parenteral y tratan eficazmente la

anemia en la mayor parte de los casos. Sin embargo, existen problemas no resueltos (4). El primero es la necesidad de administración parenteral y de una cadena del frío que puede ser difícil de conseguir en ambientes menos desarrollados. Además, no es posible corregir por completo la anemia urémica mediante la administración de eritropoyetina ya que en diversos ensayos clínicos esto se ha asociado a un posible aumento de eventos cardiovasculares. En tercer lugar, hay pacientes con resistencia a la acción de eritropoyetina que puede tener varias causas. La más frecuente es la ferropenia para la cual es preciso administrar hierro oral o parenteral con frecuencia. La segunda es la inflamación. La ERC se asocia a un estado de inflamación sistémica que puede ser más grave en pacientes con patologías concomitantes. La inflamación causa un aumento de la síntesis de hepcidina que limita la absorción intestinal de hierro y la salida del hierro de los depósitos, disminuyendo la biodisponibilidad global de hierro (5). Finalmente, y en raros casos, algunos pacientes desarrollan anticuerpos anti-eritropoyetina recombinante. El no poder corregir la anemia por completo tiene consecuencias adversas. Dada la variabilidad de la hemoglobina a lo largo del tiempo y su tendencia a disminuir durante procesos intercurrentes, la limitación de los niveles de hemoglobina diana se ha asociado a un mayor uso de transfusiones sanguíneas, lo que estresa a los bancos de sangre y favorece la alo sensibilización de los pacientes que las reciben, dificultando un eventual trasplante renal.

En 2019 se concedió el premio Nobel de Medicina y Fisiología a los descubridores del factor inducible por hipoxia (HIF), entre los cuales se encontraba un nefrólogo. HIF es un factor de transcripción dimérico que se activa ante la falta de oxígeno (6). Consta de una cadena alfa, muy regulada y de una cadena beta, de ambas, hay varias formas. En presencia de oxígeno unas enzimas llamadas prolin-hidroxilasas de HIF hidroxilan residuos prolina de la subunidad alfa o regulada de HIF, lo que la marca para degradación por el proteasoma. Es decir, en condiciones de presencia de oxígeno, las células no expresan HIF. Cuando falta oxígeno, las prolin-hidroxilasas de HIF no hidroxilan a HIF alfa lo cual le permite migrar al núcleo, unirse a HIF beta y promover la transcripción de genes

Autor para la correspondencia

Alberto Ortiz

IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Dpto. de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Av Reyes Católicos 2 · 28040 Madrid

Tlf.: +34 655 538 941 | E-Mail: aortiz@fjd.es

ANEMIA EN ERC

Alberto Ortiz, et al.

An RANM. 2021;138(02): 111 - 113

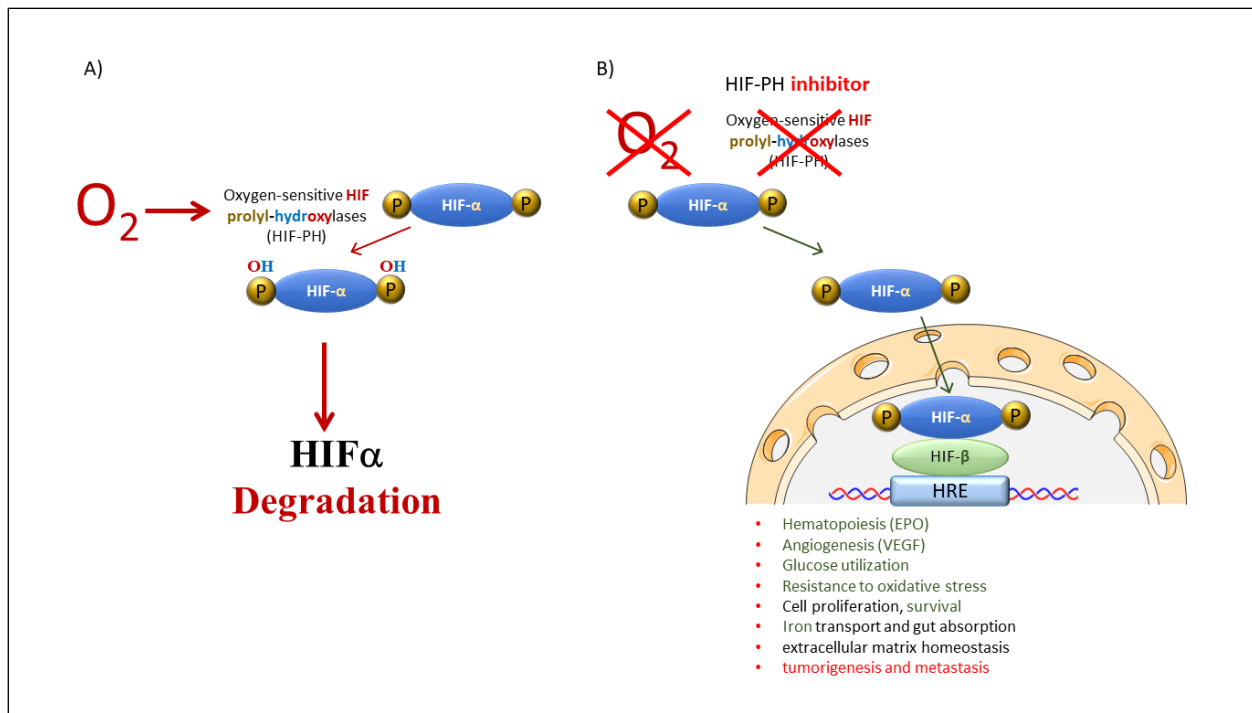


Figura 1. Regulación de la actividad de HIF. A) En presencia de oxígeno, las prolin-hidroxilasas de HIF, hidroxilan las subunidades alfa de HIF, lo que las marca para degradación por el proteasoma. B) En ausencia de oxígeno, o cuando las prolin-hidroxilasas de HIF se inhiben por fármacos, aumenta la disponibilidad de las subunidades alfa que forman un heterodímero con las subunidades beta y promueve la transcripción de un conjunto de genes que codifican proteínas que protegen de la hipoxia, entre los que se encuentra la eritropoyetina y proteínas que aumentan la biodisponibilidad de hierro, entre otros. HIF también se ha implicado en la patogenia de diversos tumores, aunque en los ensayos clínicos de inhibidores de prolin-hidroxilasas de HIF (estabilizadores de HIF) no han aparecido señales de alarma en este sentido.

que ayudan a combatir la hipoxia (Figura). Entre estos destaca la eritropoyetina. Los inhibidores de prolin-hidroxilasa de HIF impiden la hidroxilación de HIF y por lo tanto impiden la degradación de HIF (7). Se deben considerar pues estabilizadores de HIF. Estos fármacos simulan una hipoxia leve, como la que se podría producir en alta montaña, y activan diversas respuestas dependientes de hipoxia, como la producción de eritropoyetina. Existen varios estabilizadores de HIF en uso clínico en China y Japón y que o bien están siendo estudiados en ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos o bien están siendo evaluados por la European Medicines Agency (EMA) y la Federal Drug Administration (FDA) (8). En concreto, Roxadustat está siendo evaluado por ambas agencias para una indicación de tratamiento de la anemia renal (9, 10). ¿Qué ventajas tendrían estos fármacos sobre la eritropoyetina? En primer lugar, son fármacos orales, lo que elimina la necesidad de administración parenteral, así como la necesidad de una cadena de frío. En segundo lugar, activan una respuesta global frente a la hipoxia. Esto es, aumentan la producción de eritropoyetina, pero también aumentan la absorción intestinal de hierro y aumentan la biodisponibilidad de hierro en condiciones de inflamación, al disminuir los niveles de hepcidina. En ensayos clínicos se han mostrado eficaces y seguros en subir los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis o en diálisis (9, 10). Además, inducen una mejor respuesta eritropoyética que la eritropoye-

tina recombinante humana en pacientes con niveles de hierro más bajos o inflamados, reduciendo las necesidades de administración de hierro. En los próximos meses sabremos si la EMA aprueba el Roxadustat y cuáles serían las condiciones de uso. Probablemente dispongamos de este nuevo fármaco para su uso en España en los dos próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. Clin Kidney J. 2019;12(2):258-261.
2. Kramer A, Boenink R, Stel VS, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. Clin Kidney J. 2020;14(1):107-123.
3. Sanchez-Niño MD, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Klotho, the elusive kidney-derived anti-ageing factor. Clin Kidney J. 2019;13(2):125-127.
4. Babitt JL, Eisenga ME, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2021;99(6):1280-1295.
5. Del Vecchio L, Ekart R, Ferro CJ, et al. Intravenous iron therapy and the cardiovascular system: risks and benefits. Clin Kidney J. 2020;14(4):1067-1076.

6. Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):641-659
7. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2021;11(1):8-25
8. Dhillon S. Daprodustat: First Approval. *Drugs.* 2020;80(14):1491-1497
9. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010
10. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010

AGRADECIMIENTOS

Sources of support: FIS/Fondos FEDER (PI18/01366, PI19/00588, PI19/00815, DTS18/00032, ERA-PerMed-JTC2018 (KIDNEY ATTACK AC18/00064 and PERSTIGAN AC18/00071, ISCIII-RETIC REDinREN RD016/0009), Sociedad Española de Nefrología, FRIAT, Comunidad de Madrid en Biomedicina B2017/BMD-3686 CIFRA2-CM.

OTROS DATOS

AO has received consultancy or speaker fees or travel support from Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Kyowa Kirin, Alexion, Otsuka and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma and is Director of the Catedra Mundipharma-UAM of diabetic kidney disease and the Catedra Astrazeneca-UAM of chronic kidney disease and electrolytes.

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:

Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica: ¿una revolución en marcha?. *An RANM.* 2021;138(02): 111–113. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.ed01

FACTORES DETERMINANTES DE VULNERABILIDAD NEURONAL EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

DETERMINANTS OF SELECTIVE NEURONAL VULNERABILITY IN PARKINSON'S DISEASE

Natalia López-González del Rey^{1,2,3}; Javier Blesa^{1,2}; José A. Obeso^{1,2,4}

¹ HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal). Hospital Universitario HM Puerta del Sur. HM Hospitales. Madrid, España

² Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

³ PhD Program in Neuroscience, Autonomía de Madrid University, Madrid, Spain

⁴ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Neurología

Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson;
Vulnerabilidad selectiva;
Calbindina;
Dopamina;
Sustancia negra;
neurodegeneración.

Keywords:

Parkinson's disease;
Selective vulnerability;
Calbindin;
Dopamine;
Substantia nigra;
Neurodegeneration.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo proceso neurodegenerativo más frecuente en la población mayor de 65 años, cuya incidencia aumentará con el progresivo envejecimiento poblacional en los próximos años. Hasta la fecha, el diagnóstico se realiza, en la mayoría de los casos, cuando la pérdida de neuronas de la sustancia negra *pars compacta* (SNc) alcanza un 50-60% y la pérdida de dopamina en el estriado es de un 70-80%, coincidiendo con la aparición los signos motores clásicos de la enfermedad: temblor, rigidez y lentitud de movimientos. En una proporción de pacientes se constatan síntomas no motores, generalmente asociados a la alteración de regiones no dopaminérgicas, que pueden surgir con marcada antelación (ej. 10-15 años), alrededor del diagnóstico o posteriormente. Por tanto, la EP está asociada a la afectación de grupos tanto dopaminérgicos como no dopaminérgicos, pero las manifestaciones motoras representan el motivo de consulta y causa mayor de incapacidad durante muchos años.

Dentro de los grupos neuronales dopaminérgicos existe una gran heterogeneidad en términos de morfología, metabolismo, patrones moleculares, acumulación de proteínas, niveles de inflamación, expresión de proteínas, etc. En esta revisión se exponen los hallazgos de distintos factores que podrían explicar la especial vulnerabilidad de determinadas neuronas dopaminérgicas de la SNc. Conocer los mecanismos y factores subyacentes a la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la región ventrolateral de la SNc es imprescindible para desarrollar terapias neuromoduladoras y/o neuroprotectoras efectivas que frenen o modifiquen el proceso neurodegenerativo en la EP.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease affecting the population older than 65 years old. This incidence will greatly increase due to the progressive aging of the population in the coming years. PD diagnosis is made when there is a 50-60% dopaminergic cell loss in the substantia nigra *pars compacta* (SNc) and the striatal dopamine loss reaches around 70-80%, coinciding with the onset of classical parkinsonian motor signs: tremor, rigidity and slowness of movement. A significant proportion of patients present non-motor symptoms, generally associated to disfunction of non-dopaminergic regions, which can appear before, around or after diagnosis (10-15 years). Therefore, in PD both dopaminergic and non-dopaminergic groups are affected, but the motor manifestations are the main reason for consultation and causes the greatest disability for many years.

There is a large heterogeneity within dopaminergic neural groups in terms of morphology, metabolism, molecular pattern, protein accumulation, inflammation levels, protein expression, etc. In this review we discuss different factors that could explain the special vulnerability of certain dopaminergic neurons in the SNc. Knowledge on the mechanisms and underlying factors of this selective vulnerability of the ventrolateral dopaminergic neurons of the SNc is essential for developing neuromodulatory and/or neuroprotective therapies, leading in turn to halt or modify the neurodegenerative process in PD.

Autor para la correspondencia

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

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, afectando al 1-3% de la población mayor de 65 años, y la más abundante dentro de las denominadas alteraciones del movimiento (1). Debido al progresivo envejecimiento poblacional, se calcula un incremento de la prevalencia mundial de la EP desde 6,9 millones de personas en 2015 a 14 millones en 2040 (1).

La EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas situadas en la sustancia negra *pars compacta* (SNc), que se asocia estrechamente a la aparición de los signos motores parkinsonianos (1). Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de la enfermedad se realiza, generalmente, cuando aparecen las manifestaciones motoras. No obstante, en la EP también se observa la presencia de un amplio espectro de síntomas no motores que pueden preceder incluso en décadas al desarrollo de los signos motores, como por ejemplo, alteraciones gastrointestinales, disautonomía, alteraciones sensitivas, trastornos del sueño y síntomas neuropsiquiátricos (1,2).

El tratamiento sintomático de la EP en la actualidad se centra fundamentalmente en terapias que reestablecen el déficit de dopamina (DA) estriatal, así como otras terapias más avanzadas como son la estimulación cerebral profunda o el ultrasonido de alta intensidad (HIFU, por su siglas en inglés *High Intensity Focus Ultrasound*). A modo preventivo se utiliza también rehabilitación motora y cognitiva. En conjunto, las medidas terapéuticas actuales permiten controlar las principales causas de incapacidad hasta fases avanzadas de la EP. Sin embargo, el curso progresivo del proceso neurodegenerativo acaba provocando situaciones de alta incapacidad y dependencia. Por ello, un reto pendiente importante es desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad que permitan enlentecer la progresión o frenar el proceso neurodegenerativo (3).

1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA EP

Desde el punto de vista histopatológico, la EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la SNc (1). La degeneración dopaminérgica afecta principalmente a la región caudoventrolateral de la SNc (grupo dopaminérgico A9) y progresa hacia regiones más rostrorodorsomediales (4,5). Los signos motores de la EP no aparecen, sin embargo, hasta que la depleción de neuronas dopaminérgicas de la SNc es del 50-60% y la denervación dopaminérgica estriatal es del 70-80% (1,6). Además de la SNc, otros grupos dopaminérgicos, como el área retrorubral (A8) o el área tegmental ventral (*Ventral Tegmental Area*, VTA, del inglés, A10), presentan una afectación dopaminérgica más leve (5). Asimismo, el proceso neurodegenerativo en la EP afecta a otros núcleos no dopaminérgicos como el *locus coeruleus* (LC), el núcleo basal de Meynert (NBM), el núcleo

pedunculopontino (PPT), el núcleo motor dorsal del vago (NMDV), los núcleos del rafe, la amígdala y el hipocampo (7) y, por tanto, a otros sistemas como el noradrenérgico y el serotoninérgico (8).

La otra característica histopatológica de la EP es la presencia de inclusiones intraneuronales llamadas cuerpos de Lewy (*Lewy bodies*, del inglés) compuestos, principalmente, por el plegamiento aberrante de la proteína alfa-sinucleína, junto con otras proteínas como la ubiquitina y la proteína p62 (9). En la EP, el depósito citoplasmático de los cuerpos de Lewy no se limita solo a la SNc, sino a otras regiones del sistema nervioso central y periférico, por lo que se ha propuesto un patrón de progresión topográfico de dichos depósitos, con inicio en el bulbo raquídeo y una progresión posterior con patrón caudocraneal, afectando a múltiples estructuras cerebrales (10). Sin embargo, la relación entre la agregación de alfa-sinucleína, la neurodegeneración y los signos clínicos no ha sido esclarecida aún (7,9).

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los signos motores clásicos de la EP son un componente fundamental de la enfermedad como ya quedó expuesto en la descripción inicial que realizó James Parkinson en el siglo XX (11). Entre las manifestaciones motoras de la EP se incluyen la clásica tríada: bradicinesia, rigidez muscular y temblor de reposo. Estas manifestaciones suelen tener un inicio unilateral y asimétrico, además de tener una mejoría marcada con el tratamiento dopaminérgico (12). Tanto la progresión como la gravedad de los síntomas se relacionan estrechamente con el grado de degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc (13) (Figura 1).

Desde el punto de vista motor se puede diferenciar entre dos formas de presentación clínica: EP con predominio de temblor y EP sin predominio de temblor (aquellos en los que predomina un síndrome rígido-acinético) (14,15).

Además de los signos motores los pacientes también presentan síntomas no motores entre los que se incluyen alteraciones gastrointestinales (como estreñimiento o retraso en el vaciamiento gástrico), disautonomía (como nicturia o disfunción sexual), alteraciones sensitivas (como anosmia o dolor), trastornos del sueño (trastornos del comportamiento del sueño REM o insomnio, entre otros) y signos neuropsiquiátricos (como depresión, apatía o déficits cognitivos) (2). Los síntomas no motores suelen aparecer incluso décadas antes que los signos motores y están presentes en más del 90% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los síntomas no motores como estreñimiento, hiposmia, trastornos del sueño REM y depresión (2) caracterizan la fase premotora o prodrómica de la enfermedad, pudiendo desarrollarse décadas antes de la aparición del fenotipo motor parkinsoniano (Figura 1) pero que no son suficientes para la realización del diagnóstico clínico (16). Este periodo premotor supone una

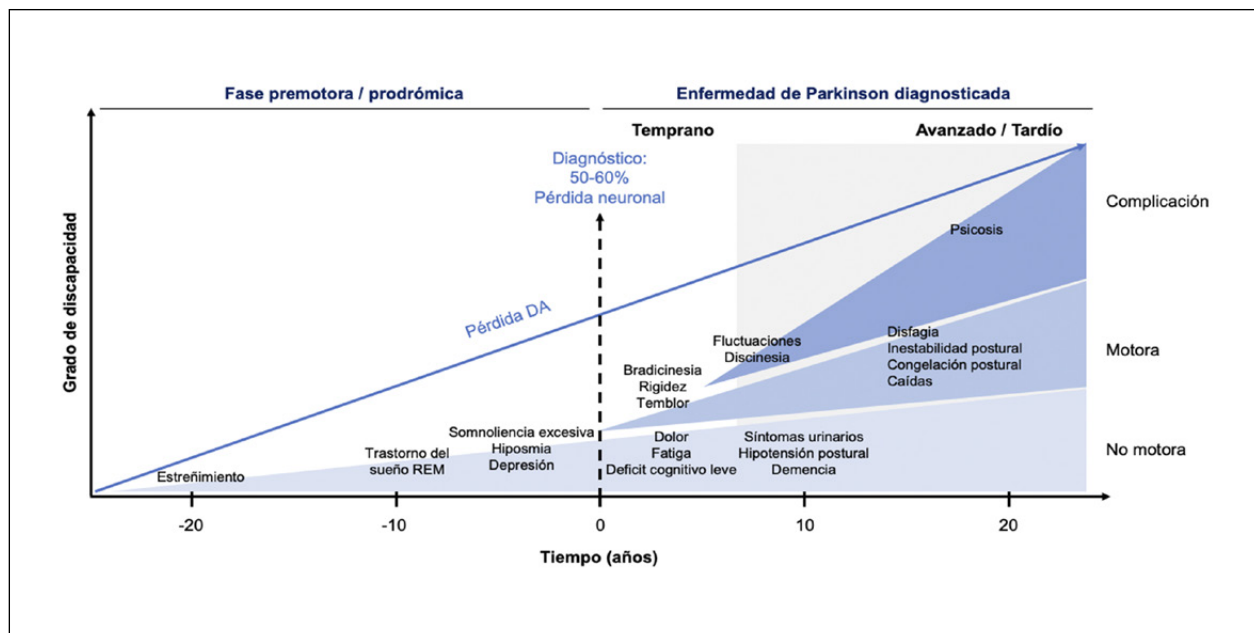


Figura 1. Representación esquemática de la relación del número de neuronas dopaminérgicas de la SNc y la gravedad de los signos en la evolución de la EP. El diagnóstico de la EP ocurre con el inicio de los signos motores (área azul celeste) (tiempo año 0), que aparecen décadas tras el inicio de la depleción de neuronas dopaminérgicas (línea azul). Los signos no motores (área azul claro) preceden al desarrollo de signos motores. Los signos motores y no motores progresan con el avance de la enfermedad. (Modificado de Kalia and Lang 20151).

ventana temporal fundamental para el estudio del proceso fisiopatológico subyacente a la enfermedad, así como para la aplicación de tratamientos modificadores que permitan la prevención o el retraso del desarrollo y la progresión de la EP.

El número y gravedad de los síntomas no motores se incrementa con la progresión de la enfermedad (1,17) (Figura 1). Estos síntomas tienen un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, tanto o más que los signos motores. Desde el punto de vista anatomopatológico, el desarrollo de alguno de los síntomas no motores se ha relacionado con el patrón de agregación de alfa-sinucleína, el grado de depleción dopaminérgica y la afectación de otros sistemas, especialmente el noradrenérgico y serotoninérgico (2,9).

3. PÉRDIDA NEURONAL EN LA EP

Como se ha descrito anteriormente, en la EP hay una pérdida inicial y predominante de neuronas dopaminérgicas de la SNc que proyectan al estriado, causando una depleción de DA en esta región. En los pacientes tempranos de EP se observa, mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET del inglés), que la región que primero pierde DA es la parte más dorsal del putamen postcomisural. Por tanto, de cara a desarrollar terapias neuroprotectoras en el estadio inicial de la EP debemos atender principalmente a estas dos regiones, la SNc y el putamen dorsal, para tratar de responder a dos preguntas: a) ¿Qué caracterís-

ticas tiene la SNc que la hacen tan vulnerable en la EP? y b) ¿Qué neuronas forman las conexiones nigro-estriatales y estriato-nigrales más afectadas en la enfermedad?

3.1. TERRITORIOS ANATÓMICOS VULNERABLES EN LA EP

Además de la SNc, la acumulación de LB y la muerte neuronal también afectan a otros núcleos del sistema nervioso central y periférico (7,9). Las neuronas colinérgicas del núcleo PPT, del NBM y del núcleo DMV, las neuronas noradrenérgicas del LC y las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe también se ven afectadas. De la misma forma, algunos estudios muestran que algunos núcleos talámicos como el núcleo centromediano-parafascicular, el hipotálamo, el hipocampo y el bulbo olfatorio presentan alteraciones en el número de neuronas (7). Es importante destacar que la afectación de estos núcleos correlaciona con la progresión de los síntomas no motores. Por tanto, aunque los signos motores característicos de la enfermedad se relacionan con la pérdida de función o la muerte de las neuronas dopaminérgicas, los signos no motores podrían seguir el patrón de afectación de neuronas no dopaminérgicas (18) (Figura 2).

Por otra parte, como se resume en el trabajo de Surmeier y colaboradores, (7) los núcleos que presentan agregados de LB en la EP son la corteza cerebral, el hipotálamo, el núcleo basal de Meynert, la SNc, los núcleos del rafe, el LC, el DMV y los ganglios simpáticos (Figura 2).

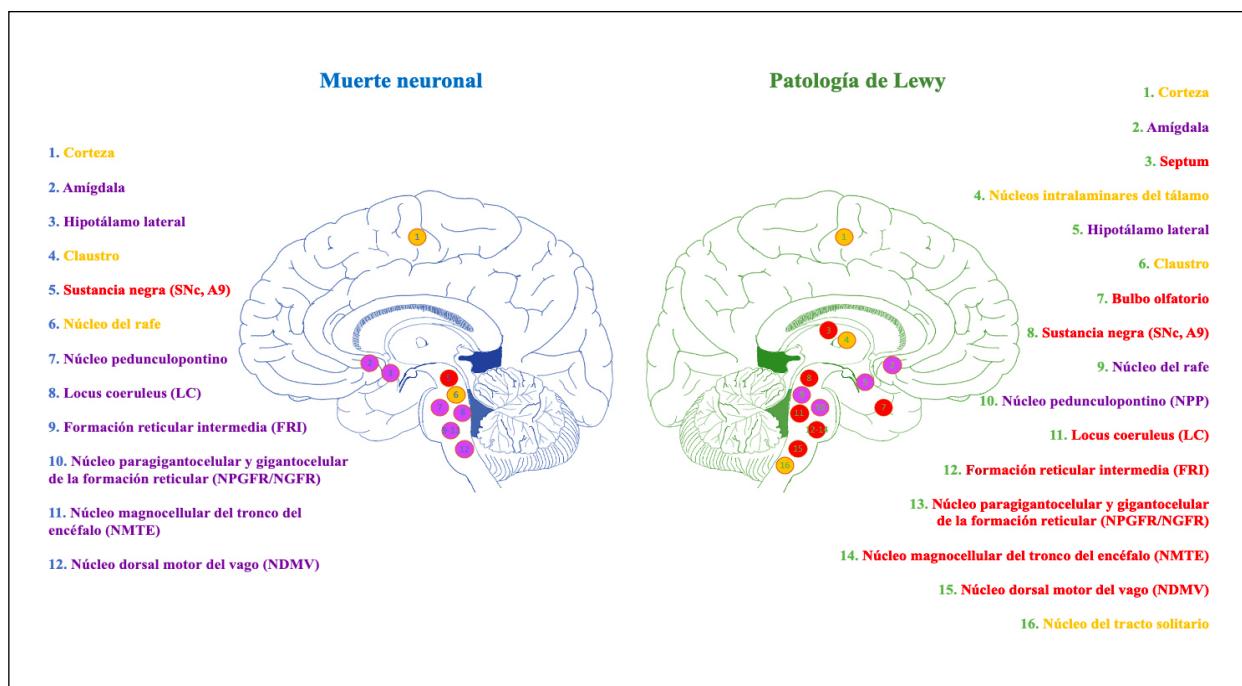


Figura 2. Representación esquemática de los territorios anatómicos que presentan neurodegeneración y/o patología de agregados de Lewy en la EP. El color rojo se refiere a territorios altamente afectados, el morado moderadamente afectados y el amarillo ligeramente afectados. El claustro no se señala en la figura.

3.2.VÍA NIGROESTRIATAL Y OTRAS PROYECCIONES DOPAMINÉRGICAS

El circuito nigroestriatal está topográficamente organizado como se ha demostrado en experimentos con trazadores en primates (19–21). Las neuronas de las regiones ventrolaterales y posteriores de la SNc proyectan principalmente al putamen posterior (motor), mientras que las células más mediales de la SNc proyectan al putamen anterior y a la cabeza del caudado. Ambas proyecciones forman generalmente grupos independientes que se superponen en la mayoría de los planos, indicando una falta de organización topográfica precisa (Figura 3).

Haber (2000) describió en detalle la organización de la proyección nigro-estriatal en primates mediante estudios con trazadores anterógrados y retrógrados. En resumen, el estriado y la SNc forman un circuito estriato-nigro-estriatal en el que se pueden observar tres circuitos paralelos en relación a las regiones límbica, asociativa y motora del estriado (20). Estos datos se han observado de forma similar en ratones (22). Estudios recientes indican que las proyecciones nigro-extraestriatales también muestran una organización similar a las descritas en el estriado (23). Además, se ha demostrado en ratones un circuito nigro-estriato-nigral en el que los estriosomas proyectan a la región ventral de la SNc y estas proyectan de vuelta a las regiones dorsales del estriado (24).

El mayor número de neuronas dopaminérgicas se encuentra en la SNc y en el VTA (25). Teniendo en cuenta las diferencias interespecies, el número de neuronas tirosina hidroxilasa (TH) positivas en

roedores en el VTA y la SNc es similar, mientras que en primates el número de neuronas en la SNc es mucho mayor que en el VTA (26). Ambos núcleos contienen neuronas GABAérgicas, sin embargo el VTA contiene también, aunque pocas, neuronas glutamatérgicas (27). En cuanto a la función, las neuronas de la SNc están involucradas en el control del movimiento y conducta, mientras que las del VTA tienen un papel importante en la regulación de la recompensa y en los procesos de emoción y adicción.

Ambos núcleos presentan proyecciones con un patrón solapante (28), aunque la mayoría de las proyecciones de la SNc inervan la parte dorsal del estriado y solo algunas proyectan al estriado ventral y a la corteza y, por el contrario, las neuronas del VTA proyectan principalmente al estriado ventral y a áreas corticales, enviando escasas proyecciones al estriado dorsal. Las dos regiones proyectan débilmente a otros territorios incluyendo el globo pálido, el núcleo subtalámico y la habénula. Además, una pequeña población del VTA envía proyecciones a la amígdala, mientras que algunas regiones del mesencéfalo proyectan al hipocampo (26).

A pesar de que todas las neuronas de la SN y del VTA comparten características moleculares, anatómicas y funcionales muy similares, como la utilización de DA como neurotransmisor, la localización en regiones próximas y la distribución parecida de sus eferencias, cada grupo exhibe una susceptibilidad diferente a la degeneración en la EP. Mientras que las neuronas del VTA se pierden en un 40%, las neuronas de la SNc alcanzan un 80%-90% de pérdida (5,8,29), siendo la parte más ventrolateral la zona más vulnerable (5,30,31).

3.3.VULNERABILIDAD DIFERENCIAL DE LA SNC EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ya en 1991 Fearnley y Lees (32) identificaron la zona ventrolateral de la SNC como la zona selectivamente más vulnerable en la EP. La distribución de vulnerabilidad neuronal en la EP ha sido descrita en numerosos estudios patológicos (5,33,34), y ha sido observada también mediante imágenes de resonancia magnética (35). Estas observaciones de vulnerabilidad diferencial en la región ventrolateral de la SNC demuestran la importancia de entender las características de dicha zona para comprender los factores que subyacen la vulnerabilidad selectiva y muerte neuronal en la EP, e idealmente desarrollar terapias protectoras.

En general las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas son muy heterogéneas. Los datos muestran que la pérdida de neuronas de la SNC sigue un patrón específico y sugieren que existen diferencias moleculares incluso entre subgrupos de neuronas dopaminérgicas dentro de la propia SNC. Por tanto, determinados factores protegen a las neuronas del VTA de la degeneración en comparación con las neuronas de la SNC o, por el contrario, ciertos factores aumentan la vulnerabilidad de las neuronas de la SNC a la pérdida neuronal observada en la EP.

Teniendo en cuenta todos los datos descritos hasta ahora, identificar qué características definen a cada

subgrupo celular en base a su vulnerabilidad basal es de gran interés. Entre estas características se han sugerido un déficit en la proteostasis debido a defectos en la función del lisosoma o el proteosoma, la disfunción mitocondrial o el estrés oxidativo mantenido (toxicidad dopaminérgica o glutamatergica) (36). Caben destacar cuatro hipótesis que conllevarían a una sobrecarga en las neuronas dopaminérgicas haciéndolas de base más vulnerables basadas en: 1) la toxicidad de la DA, 2) el contenido en hierro, 3) el mantenimiento de un marcapasos autónomo y 4) el gran tamaño de su árbol axónico (26). A continuación, se describen algunos factores a nivel molecular que se han relacionado con la susceptibilidad de estas neuronas a una mayor y precoz degeneración en la EP.

3.3.1.CALBINDINA: NIGROSOMA Y MATRIZ

La regulación del metabolismo del calcio en neuronas con una alta tasa metabólica es esencial. De esta forma, la calbindina (CB), una proteína ligadora de calcio cuya función es regular los niveles intracelulares de este ion, se ha propuesto como marcador de vulnerabilidad. La expresión de esta proteína queda limitada en roedores a la SNC dorsal y al VTA, mientras que la SNC queda sin teñir (25). Por tanto, aquellas neuronas que expresen CB harán frente de forma más eficaz a una alta tasa metabólica o a un insulto estresante.

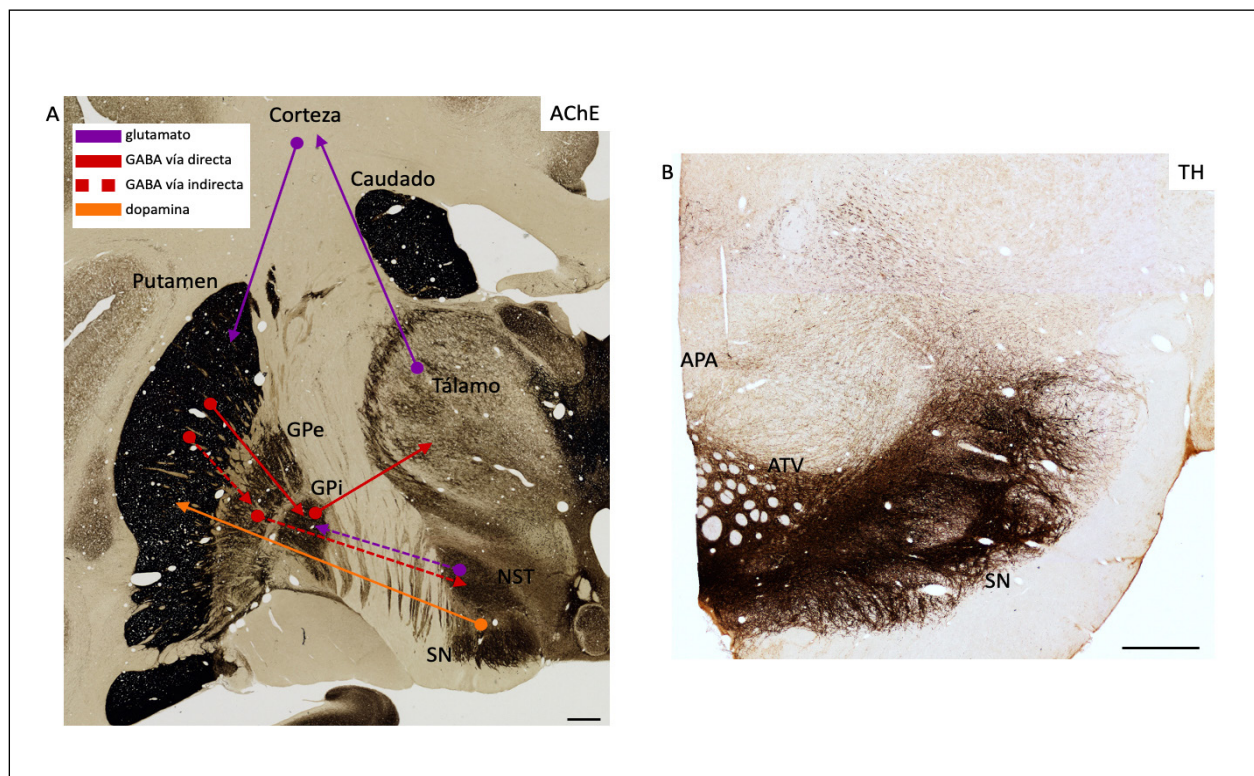


Figura 3. A) Esquema simplificado de los componentes principales de los ganglios basales y sus conexiones en una tinción para Acetil colinesterasa (AChE) en un corte coronal de cerebro de Macaca fascicularis. B) Imagen de un corte coronal de la región mesencefálica de Macaca fascicularis en el que se observa la sustancia negra (SN) en una tinción tirosina hidroxilasa (TH). Abreviaturas: GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; NST, núcleo subtalámico; ATV, área tegmental ventral; APA, área periacueductal; 3V., tercer ventrículo. Barras de calibración: 1 mm.

De hecho, Daimier y colaboradores describieron dos compartimentos en la SN humana basados en la tinción de CB (4) (Figura 3). Los autores encontraron regiones pobremente teñidas para CB a las que denominaron nigrosoma, mientras que a las zonas que sí quedaban teñidas las etiquetaron como matriz. Estas dos regiones se encuentran de igual forma en el cerebro de primate no humano (Figura 4). La combinación, por tanto, de inmunotinción frente a CB y TH permite diferenciar distintas regiones del mesencéfalo: el VTA y la SN dorsal cuyas neuronas y neuropilo son TH+/CB+, y la SNc ventral, cuyas neuronas son todas TH+/CB-. Dentro de la SNc el patrón de CB en el neuropilo permite diferenciar la matriz (CB+) del nigrosoma (CB-).

Esta última región, el nigrosoma, correspondería con la zona más vulnerable de la SNc. Numerosos trabajos han demostrado que las neuronas CB- en la SNc son más vulnerables tanto en pacientes (5) como en modelos de animales de EP (37,38,39).

Se ha publicado que las neuronas de la SNc que proyectan al estriado (región más vulnerable) no expresan CB, mientras que aquellas que proyectaban al globo pálido (región extra-estriatal) sí lo hacen (37). Esto permite sugerir una correlación

entre la especial vulnerabilidad de las neuronas CB- y su correspondiente y selectiva proyección estriatal.

3.3.2. OTROS FACTORES DE VULNERABILIDAD EN LA SNc

La mayoría de los datos de identidad molecular de las neuronas dopaminérgicas se han realizado en roedores analizando diferentes genes que están involucrados en la identidad neuronal, el desarrollo o la síntesis de DA, así como genes que están ausentes, presentes o se expresan en diferentes niveles en las regiones más vulnerables (40). El conocimiento de estos datos permitiría un doble objetivo: a) definir los límites anatómicos de cada subregión dopaminérgica y b) estudiar las características particulares de aquellas regiones más o menos afectadas en la EP para el desarrollo de terapias protectoras y/o modificadoras de la enfermedad.

En el trabajo de Poulin de 2020 (41) se puede encontrar un resumen reciente de estos factores diferenciales de subpoblaciones dopaminérgicas en roedores (Figura 5). Aquí recopilamos aquellos factores que se han relacionado más específicamente con la vulnerabilidad selectiva de la región ventral de la SNc.

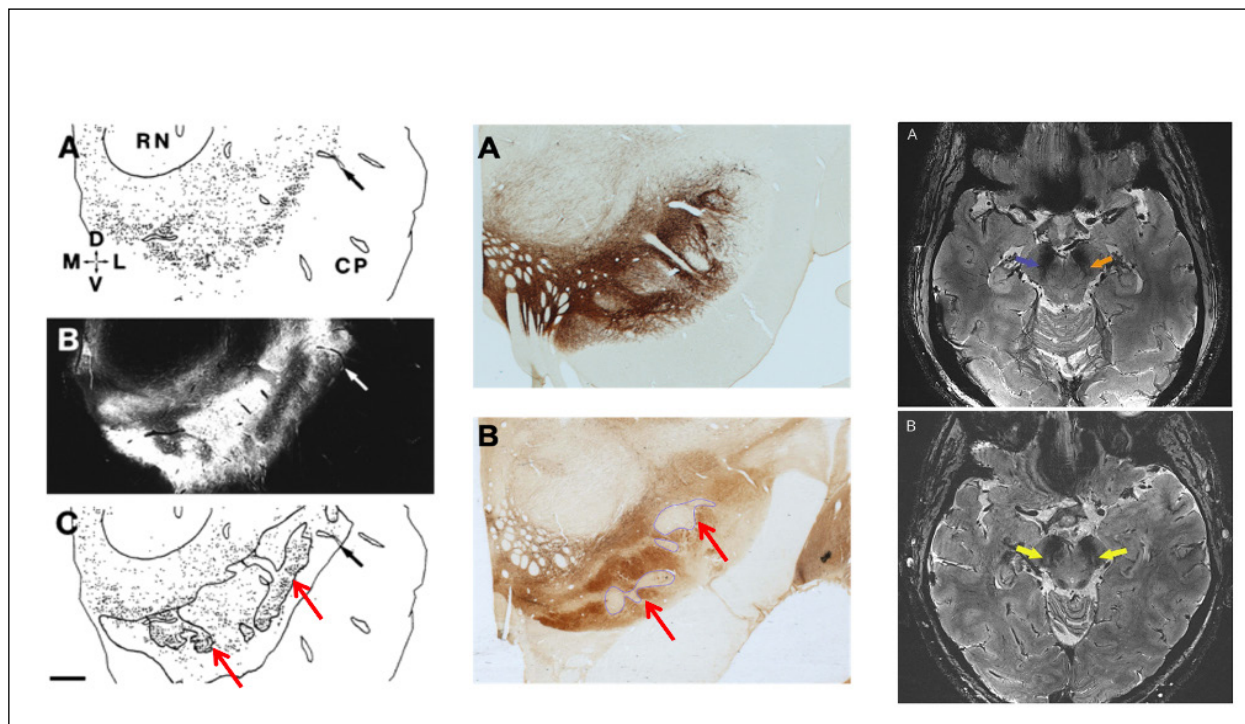


Figura 4. Izquierda. División del mesencéfalo humano basado en el patrón de inmunotinción de calbindina D28K. A) Neuronas teñidas para TH en una sección del mesencéfalo. B) Sección adyacente teñida para CB. C) Subdivisiones de la SNc identificadas: nigrosoma (flecha roja) y matriz (flecha negra). Abreviaturas: D, dorsal, V, ventral; M, medial; L, lateral; RN, núcleo rojo; CP, pedúnculo cerebral. Tomada de Daimier et al. 19996. Medio. Subdivisión de mesencéfalo de macaco basado en el patrón de inmunotinción de calbindina D28K. A) Neuronas dopaminérgicas teñidas para TH. B) Sección adyacente teñida para CB (nigrosoma en azul y flechas rojas). Imágenes cedidas por HM-CINAC y la Universidad Autónoma de Madrid. Derecha. Comparación de una imagen de Resonancia Magnética (MRI) de cerebros diagnosticados de novo de EP y un cerebro control. A) Se muestra un corte axial en el que se observa el nigrosoma izquierdo (flecha naranja) y la ausencia del mismo en el lado derecho (flecha azul). B) Se muestra un corte axial de un cerebro control en el que se observa el nigrosoma bilateralmente (flechas amarillas). Tomado de Brodsky et al. 201849.

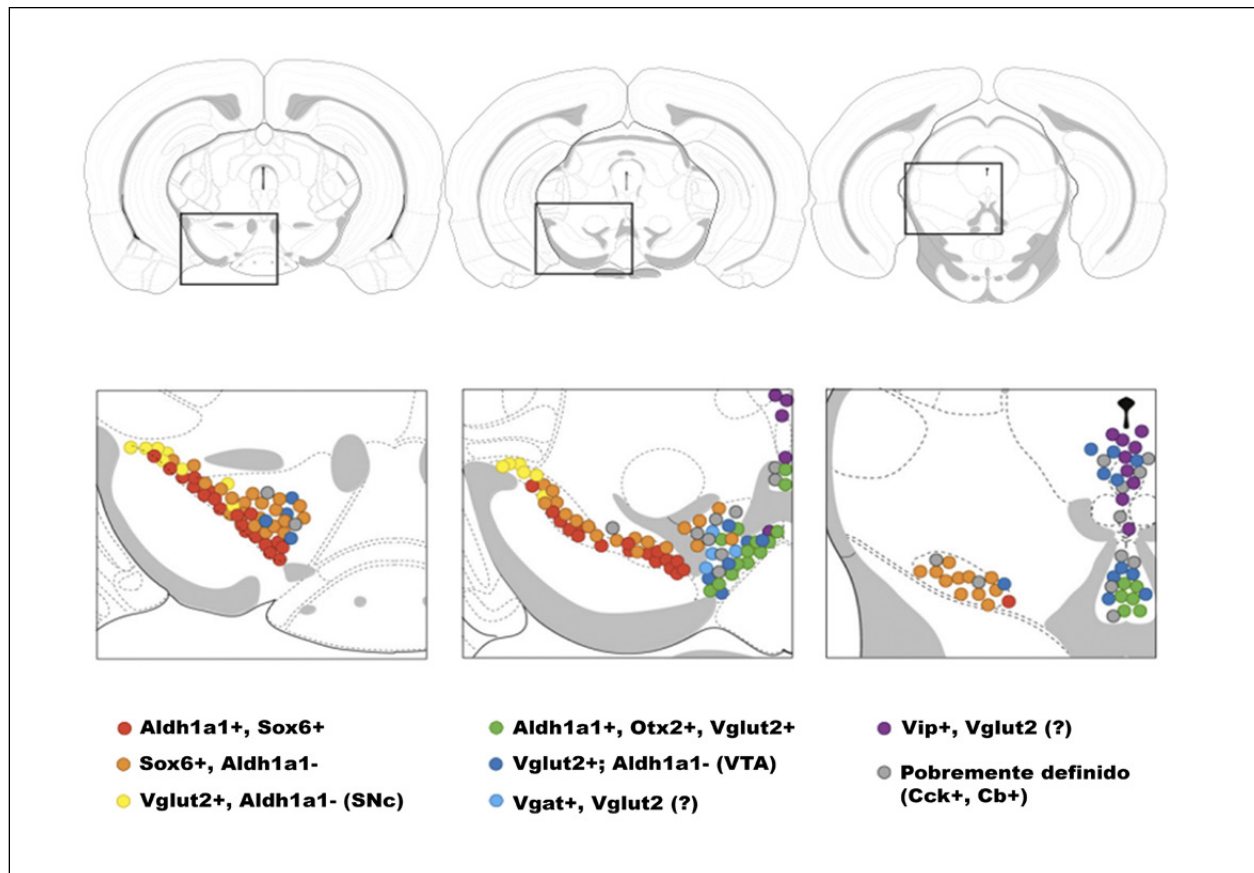


Figura 5. Esquema resumen de los distintos factores expresados en las diferentes neuronas dopaminérgicas mesencefálicas de ratones. Tomada de Poulin et al. 202050. Se observan tres cortes coronales de ratón en el eje anteroposterior sobre los que se muestra el patrón de expresión de distintos marcadores moleculares en la región mesencefálica. Abreviaturas: ALDH1A1, en inglés, aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 o retinaldehído deshidrogenasa 1; Sox6, del inglés, SRY-related HMG-box gene 6; Vglut2, del inglés, vesicular glutamate transporter 1; Otx2, del inglés, orthodenticle homeobox 2; Vgat, del inglés, vesicular GABA transporter; Vip, del inglés, vasoactive intestinal peptide; Cck, del inglés, cholecystokinin; Cb, calbindina; VTA, en inglés, ventral tegmental área (área tegmental ventral); SNc (substancia negra pars compacta).

En varios trabajos se ha demostrado que la enzima ALDH1A1 (Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1), implicada en el metabolismo de DA y sus metabolitos, se expresa en las neuronas de la parte ventral y vulnerable de la SNc (42) que envían proyecciones a la zona dorsal del estriado (43–45). Esta enzima podría servir como marcador de vulnerabilidad en la EP. Asimismo, el canal de potasio GIRK2 (*G-protein-activated inwardly rectifyin potassium channel 2*) ha sido considerado como un factor de vulnerabilidad, ya que defectos en esta proteína se asocian con una muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNc en ratones (46). La expresión de ALDH1A1 y de GIRK2 en la SNc humana parece estar localizada precisamente en las neuronas de la región más ventral y vulnerable (25,47,48).

Por último, también se han propuesto otros fenómenos relacionados con una mayor vulnerabilidad de dichas neuronas entre los que se encuentran la expresión de melanina (29,49), la menor longitud de los telómeros de estas células (7) y la presencia de marcadores de inflamación en los alrededores (50).

CONCLUSIONES

La SNc presenta una vulnerabilidad selectiva de neuronas dopaminérgicas en la EP de origen multifactorial, basado en el estrés celular asociado a diferentes factores: disfunción mitocondrial, proteostasis alterada y elevado estrés oxidativo, entre otros. Sin embargo, estos factores por sí mismos no explican por qué la patología de la EP está restringida a unos núcleos cerebrales específicos. Numerosos estudios, como los descritos en esta revisión han tratado de buscar qué factores diferenciales presentan las neuronas de las regiones más afectadas en la EP. El tema clave pendiente de resolución sigue siendo qué tienen estas neuronas en común que las hacen tan sensibles y más vulnerables en comparación con otras regiones del cerebro (Figura 6).

El conocimiento de la naturaleza de la muerte neuronal selectiva y la disfunción celular en el cerebro parkinsoniano es imprescindible para desarrollar estrategias terapéuticas que frenen o protejan del proceso neurodegenerativo.

Tabla 1.- RESUMEN DE LOS FACTORES DE VULNERABILIDAD ENCONTRADOS EN LA SNC QUE PODRÍAN EXPLICAR SU SELECTIVA SENSIBILIDAD A LA NEURODEGENERACIÓN EN LA EP.

FACTORES DETERMINANTES DE VULNERABILIDAD					
Nivel molecular	Nivel celular	Nivel metabólico	Nivel morfológico	Nivel anatómico	Nivel fisiológico
Genes de desarrollo dopaminérgico: SOX6, Nurr1					
Genes de metabolismo de dopamina: receptores, canales, enzimas: VMAT2, AADC, DAT, TH	Disfunción mitocondrial	Proteostasis (acumulación de proteínas como alfa-sinucleína, ubiquitina y p62 formando los llamados cuerpos de Lewy)	Árboles dendríticos y axónicos grandes	Heterogeneidad de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo	SNc como región moduladora de numerosos procesos fisiológicos
Genes presentes en neuronas vulnerables: TH, ALDH1A, GIRK2, SOX6	Alteración del proteosoma y/o lisosoma	Metabolismo dopaminérgico	Presencia factores de inflamación	Compartimentos dentro de la SNc: matriz y nigrosoma basados en la expresión diferencial de CB	
Genes ausentes en neuronas vulnerables: CB, OTX2		Acumulación de neuromelanina	Proyecciones a núcleos distantes: largos axones		
Longitud telomérica					

BIBLIOGRAFÍA

- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; 386(9996): 896-912.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(7): 435-450.
- Del Rey NL, Quiroga-Varela A, Garbayo E, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. *Front Neuroanat*. 2018; 12: 113.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix: a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. *Brain*. 1999; 122(8): 1421-1436.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 1999; 122(8): 1437-1448.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr*. 1960; 4(2):1236-1239.
- Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(2): 101-113.
- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci*. 2013; 36(9): 543-554.
- Fares MB, Jagannath S, Lashuel HA. Reverse engineering lewy bodies: how far have we come and how far can we go? *Nat Rev Neurosci*. 2021; 22(2):111-131.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(2): 197-211.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2): 223-236.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12): 1591-1601.
- Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013; 136(8): 2419-2431.
- Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(4): 409-415.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology*. 1990; 40(10): 1529-1534.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12):1600-1611.

17. Kordower JHH, Olanow CWW, Dodiya HBB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013; 136(8): 2419-2431.
18. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016; 22: S119-S122.
19. Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis 2000with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*; 96(3): 451-474.
20. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striato-nigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorso-lateral striatum. *J Neurosci*. 2000; 20(6): 2369-2382.
21. Fujiyama F, Sohn J, Nakano T, et al. Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *Eur J Neurosci*. 2011; 33(4): 668-677.
22. Menegas W, Bergan JF, Ogawa SK, et al. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum form an anatomically distinct subclass. *eLife*. 2015; 4: e10032.
23. Rommelfanger KS, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the Basal Ganglia. *Front Neuroanat*. 2010; 4: 139.
24. Crittenden JR, Tillberg PW, Riad MH, et al. Striosome-dendron bouquets highlight a unique striatonigral circuit targeting dopamine-containing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(40): 11318-11323.
25. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*. 2007; 30: 194-202.
26. Brichta L, Greengard P. Molecular determinants of selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: an update. *Front Neuroanat*. 2014; 8: 152.
27. Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, White-Cooper H, Bolam JP, Ungless MA. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*. 2008; 152(4): 1024-1031.
28. Bentivoglio M, Morelli M. Chapter I, The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. *Handb Chem Neuroanat*. 2005; 21: 1-107.
29. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1988; 334(6180): 345-348.
30. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003; 110(5): 517-536.
31. Halliday GM, McRitchie DA, Cartwright H, Pamphlett R, Hely MA, Morris JGL. Midbrain neuropathology in idiopathic Parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *J Clin Neurosci*. 1996; 3(1): 52-60.
32. Fearnley JMM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114 (Pt 5): 2283-2301.
33. German DC, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ, Saper CB. Midbrain dopaminergic cell loss in parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol*. 1989; 26(4): 507-514.
34. Gibb WR, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosur Ps*. 1991; 54(5): 388-396.
35. Martín-Bastida A, Lao-Kaim NP, Roussakis AA, et al. Relationship between neuromelanin and dopamine terminals within the Parkinson's nigrostriatal system. *Brain*. 2019; 142(7): 2023-2036.
36. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau L-E. On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018; 9: 455.
37. Dopeso-Reyes IG, Rico AJ, Roda E, et al. Calbindin content and differential vulnerability of midbrain efferent dopaminergic neurons in macaques. *Front Neuroanat*. 2014; 8: 146.
38. Inoue K-I, Miyachi S, Nishi K, et al. Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against MPTP-Induced parkinsonism. *Mov Disord*. 2019; 34(2): 200-209.
39. Takada M, Tokuno H, Nambu A, Inase M. Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp Brain Res*. 1998; 120(1): 114-128.
40. Brodsky M, Lahna D, Pollock J, Pettersson D, Grinstead J, Rooney W. Nigrosome 1 absence in de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2018; 90(11): 522-552.
41. Poulin J-F, Gaertner Z, Moreno-Ramos OA, Awatramani R. Classification of midbrain dopamine neurons using single-cell gene expression profiling approaches. *Trends Neurosci*. 2020; 43(3): 155-169.
42. La Manno G, Gyllborg D, Codeluppi S, et al. Molecular diversity of midbrain development in mouse, human, and stem cells. *Cell*. 2016; 167(2): 566-580.
43. Poulin J-F, Caronia G, Hofer C, et al. Mapping projections of molecularly defined dopamine neuron subtypes using intersectional genetic approaches. *Nat Neurosci*. 2018; 21(9): 1260-1271.
44. Sgobio C, Wu J, Zheng W, et al. Aldehyde dehydrogenase 1-positive nigrostriatal dopaminergic fibers exhibit distinct projection pattern and dopamine release dynamics at mouse dorsal striatum. *Sci Rep*. 2017; 7(1): e5283.
45. Wu J, Kung J, Dong J, et al. Distinct connectivity and functionality of aldehyde dehydrogenase 1a1-positive nigrostriatal dopaminergic neurons in motor learning. *Cell Rep*. 2019; 28(5): 1167-1181.

46. Schein JC, Hunter DD, Roffler-Tarlov S. Girk2 expression in the ventral midbrain, cerebellum, and olfactory bulb and its relationship to the murine mutation weaver. *Dev Biol.* 1998; 204(2): 432-450.
47. Graybiel AM, Ohta K, Roffler-Tarlov S. Patterns of cell and fiber vulnerability in the mesostriatal system of the mutant mouse weaver. I. Gradients and compartments. *J Neurosci.* 1990; 10(3): 720-733.
48. Liu G, Yu J, Ding J, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 defines and protects a nigrostriatal dopaminergic neuron subpopulation. *J Clin Invest.* 2014; 124(7): 3032-3046.
49. Vila M. Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34(10): 1440-1451.
50. Walker DG, Lue LF, Serrano G, et al. Altered expression patterns of inflammation-associated and trophic molecules in substantia nigra and striatum brain samples from parkinson's disease, incidental lewy body disease and normal control cases. *Front Neurosci.* 2016; 9: 507.

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:

López-González del Rey N, Blesa J, Obeso JA. Factores determinantes de vulnerabilidad neuronal en enfermedad de Parkinson. *An RANM.* 2021;138(02): 114–123. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev01

NEUROIMAGING AND NEUROTHERAPEUTICS FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)

NEUROIMAGEN Y NEUROTÉRAPIAS EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Katya Rubia

Institute of Psychiatry, Psychology & Neurosciences. King's College London

Keywords:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); Functional magnetic resonance imaging (fMRI); fMRI-Neurofeedback; Near infrared spectroscopy (NIRS)-Neurofeedback; Brain stimulation; transcranial magnetic stimulation (TMS); Transcranial direct current stimulation (tDCS); Trigeminal nerve stimulation (TNS).

Palabras clave:

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); Resonancia magnética funcional (fMRI); Espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS); Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS); Estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS); Estimulación del nervio trigémino (TNS).

Abstract

This paper reviews the functional magnetic resonance imaging (fMRI) literature of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) of the past three decades and the modern neurotherapies that have used these biomarkers as targets for treatment. Meta-analyses of task-based fMRI studies have shown functional abnormalities in different domain-dependent frontal, striatal, parietal, and cerebellar regions in ADHD. Resting state fMRI studies confirm abnormalities in different fronto-striato-parietal cognitive control, dorsal and ventral attention networks. The frontal parts of these networks have been targeted by neurotherapeutics. Only three small-numbered studies so far have applied functional near infrared spectroscopy (NIRS) and fMRI-Neurofeedback to ADHD. Studies have mostly shown feasibility and some promising effects on clinical, cognitive or imaging measures which invite further testing in larger samples. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) or inferior frontal cortex (IFC) has not shown promising effects so far on improving cognition or symptoms. Eighteen studies tested the effects of single or multi-session transcranial direct current stimulation (tDCS) of mostly left DLPFC on mostly cognitive functions with fewer studies targeting right DLPFC or IFC. Our meta-analysis of tDCS studies shows relatively small effects of improvement of cognitive function while insufficient studies have tested clinical efficacy. A proof of concept study of trigeminal nerve stimulation (TNS) showed promising medium size effects for improving clinical symptoms but requires replication in larger samples. In conclusion, neurotherapies are attractive due to minimal side effects and potential longer-term effects on brain plasticity which drugs cannot offer; however, they are still in their infancy. They require systematic testing of optimal protocols in large samples, including optimal site of stimulation/neurofeedback, optimal frequency of treatment sessions, or optimal stimulation amplitude. Importantly, they will need to show potential for individualised treatment by providing understanding of treatment response prediction.

Resumen

Este artículo revisa los trabajos realizados con resonancia magnética funcional (RMf) en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) de las últimas tres décadas, así como las neuroterapias modernas que han utilizado los biomarcadores establecidos con RMf como objetivos para el tratamiento. Los meta-análisis de estudios de RMf basadas en tareas cognitivas mostraron anomalías funcionales en diferentes regiones frontales, estriadas, parietales y cerebrales en el TDAH. Estudios con RMf de estados de reposo confirmaron anomalías en diferentes redes dorsales y ventrales de atención y en redes estriado-parietales de control cognitivo. Las regiones frontales de esas redes han sido el objetivo de neuroterapias. Sólo tres estudios pequeños hasta ahora aplicaron el neurofeedback usando la espectroscopia del infrarrojo cercano y la RMf al TDAH. Los estudios han mostrado sobre todo viabilidad y algunos efectos prometedores en medidas clínicas, cognitivas o de imagen que invitan a probarlo en estudios más amplios. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) o de la corteza frontal inferior (IFC) no han mostrado efectos prometedores por el momento en la mejora de la cognición o de los síntomas. Dieciocho estudios probaron los efectos de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) en sesiones únicas o múltiples de la DLPFC, sobre todo izquierda, en funciones cognitivas, y pocos estudios los hicieron sobre la DLPFC o IFC del lado derecho. Nuestros meta-análisis de tDCS muestran efectos relativamente pequeños de mejora de funciones cognitivas, mientras no hubo estudios insuficientes que probaron la eficacia clínica. Un estudio

Autor para la correspondencia

Katya Rubia
Department of Child & Adolescent Psychiatry/P046
Institute of Psychiatry, Psychology & Neurosciences. King's College London
De Crespigny Park. London SE5 8AF
Tlf.: +44 (0)207-8480463 | E-Mail: katya.rubia@kcl.ac.uk

de prueba de concepto de la estimulación del nervio trigémino (TNS) mostró efectos de mejora de síntomas clínicos de tamaño mediano, pero requiere una repetición con muestras mayores. En conclusión, las neuroterapias son atractivas debido a sus efectos secundarios mínimos y efectos potenciales a largo plazo sobre la plasticidad cerebral que los medicamentos no pueden ofrecer; sin embargo, están aún en pañales. Requieren comprobaciones sistemáticas de protocolos óptimos en muestras grandes, incluyendo lugares óptimos para la estimulación/neurofeedback, frecuencia óptima de las sesiones de tratamiento, o amplitud óptima de la estimulación. Es importante recalcar que necesitarán mostrar su potencial en tratamientos individualizados, aportando una comprensión de la predicción de la respuesta individual al tratamiento.

LIST OF ACRONYMS

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex
EEG: electroencephalography
fMRI: functional magnetic resonance imaging
IFC: inferior frontal cortex
NIRS: near infrared spectroscopy
rIFC: right inferior frontal cortex
rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation
tDCS: transcranial direct current stimulation
TNS: trigeminal nerve stimulation
tRNS: transcranial random noise stimulation

INTRODUCTION

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined in the DSM-5 as a disorder of persisting and impairing symptoms of age-inappropriate inattention, and/or hyperactivity/impulsivity (1). It is one of the most common childhood disorders with a worldwide prevalence of around 7% (2). Problems persist into adulthood in most patients and are associated with comorbidities and poor social and academic outcomes (2).

People with ADHD have deficits in higher-level cognitive functions necessary for mature adult goal-directed behaviors, in so-called “executive functions”, that are mediated by late developing fronto-striato-parietal and fronto-cerebellar networks (3). The most consistent deficits are in motor response inhibition, working memory, switching, sustained attention and intraindividual response variability (4), as well as timing functions (5, 6). Children are cognitively more impaired than adults with ADHD (4).

The gold-standard treatment is with psychostimulant medication which enhance catecholamines in the brain, reaching an effect size of ~ 0.8 for parent-ratings of symptoms, with about 70% of patients with ADHD responding to it, followed by second-line treatment with noradrenaline transporter/receptor blockers Atomoxetine and Guanfacine that also enhance brain catecholamines with effect sizes of 0.56 and 0.67, respectively (7). ADHD medications, however, commonly have side effects and

longer-term efficacy has not been demonstrated in meta-analyses, observational or epidemiological studies (7, 8), possibly due to brain adaptation (9). Non-pharmacological treatments are hence preferred by parents and children.

FUNCTIONAL NEUROIMAGING MARKERS OF ADHD

Modern neurotherapeutics in the form of neurofeedback -using functional magnetic resonance imaging (fMRI) or near infrared spectroscopy (NIRS)- or brain stimulation have the advantage that they can target directly the key brain function deficits that have been found in ADHD over the past 2.5 decades of fMRI neuroimaging.

These findings of consistent brain structure and function deficits in ADHD has led to ADHD nowadays being considered a neurodevelopmental disorder. Meta- and mega-analyses of structural imaging studies in ADHD have shown reduced grey matter and cortical thickness in frontal, temporal and parietal regions (10-12) as well as reduced grey matter in subcortical regions, most prominently the basal ganglia and insula (10, 12), but also limbic areas such as amygdala and hippocampus (13) (for review see (14)).

fMRI studies have provided consistent evidence for dysfunctions in several brain regions, mostly underactivations relative to healthy controls, involving lateral inferior and dorsolateral prefrontal cortical regions as well as medial frontal, cingulate and orbital frontal regions, basal ganglia and the dissociated fronto-parietal, fronto-striatal, fronto-limbic and fronto-cerebellar networks they form part of (14). Several fMRI meta-analyses have shown cognitive domain-dissociated underactivations in several frontal, striatal, parietal and cerebellar brain regions in ADHD. We replicated the finding of underactivation in ADHD patients relative to controls in right IFC/insula and striatum in 3 meta-analyses of whole-brain fMRI studies of cognitive control (10, 12, 15). Our meta-analysis of fMRI studies of attention tasks showed reduced activation in ADHD patients relative to healthy controls in right DLPFC, right inferior parietal cortex, caudal basal ganglia and thalamus, which are part of the right hemispheric dorsal attention network (15). Other meta-analyses of attention found additional underactivation in

right anterior cingulate (16). Our meta-analysis of fMRI studies of timing functions showed consistently reduced activation in ADHD patients relative to healthy controls in key regions of timing such as left IFC, left inferior parietal lobe and right cerebellum (17). A meta-analysis of fMRI studies of working memory showed that ADHD patients relative to controls had reduced activation in bilateral middle and superior prefrontal cortex and left medial frontal cortex/anterior cingulate (18), as well as right and left IFC (16). We furthermore found in two large comparative fMRI meta-analyses of cognitive control tasks that the right IFC and striatal underactivation is disorder-specific to ADHD relative to obsessive-compulsive disorder and autism (10, 12). Overall, the fMRI meta-analyses suggest that ADHD patients have multisystem functional deficits compromising different fronto-striato-parieto-cerebellar networks that mediate several cognitive domains (14).

ADHD patients have also shown to have abnormally increased activation in areas of the default mode network (15, 17). The default mode network consists of intercorrelated activation of ventromedial frontal cortex, posterior cingulate, precuneus, inferior parietal and temporal regions and is thought to reflect task-irrelevant thoughts, i.e., mind wandering (19). It has been suggested that people with ADHD have less control over their mind-wandering which intrudes into their already weak exteroceptive attention processes, causing inattention. This immature pattern of poor activation of task-relevant networks and of decreased deactivation of the default mode network reflecting more mind-wandering has been suggested to be responsible for the poor performance in ADHD on attention-demanding higher-level cognitive tasks (14).

The most consistently found dysfunctional regions, in particular right IFC, DLPFC and anterior cingulate have been used as targets for neuromodulation studies such as neurofeedback with fMRI or NIRS or brain stimulation.

NEUROTHERAPEUTICS IN ADHD

The last decade of neuroimaging has shown that the brain is highly plastic, not only in the developing brain in childhood and adolescence, but also in adulthood (20). For example, several weeks or months of training of a particular skill in adults, for example, juggling (20), learning to meditate (21) or learning for a medical exam (22) can change the structure of specific brain regions. These insights into the neuroplastic potential of the brain make novel neuromodulation treatments, such as non-invasive brain stimulation or neurofeedback attractive clinical interventions. This applies even more to young people, who have superior neuroplasticity (14).

fMRI studies of ADHD over the past decades have provided good targets for neurotherapeutics. It seems plausible that therapies that aim to reverse these key neurofunctional abnormalities could improve the

disorder. fMRI-Neurofeedback or NIRS-Neurofeedback are still very much in their childhood, with too few and very small-numbered studies in ADHD to give evidence for potential clinical effects. Non-invasive brain stimulation studies have been increasing exponentially in ADHD over the past 10 years. The majority of studies, however, have been in relatively small numbers with highly heterogeneous study designs. Therefore, the findings have been inconsistent with respect to improving cognition with very little evidence, so far, on improving clinical ADHD symptoms.

fMRI-neurofeedback and NIRS-neurofeedback

Neurofeedback is based on operant conditioning that teaches participants to volitionally self-regulate specific regions or networks using trial and error, through real-time auditory or visual feedback of their brain activation which is typically represented on a PC in the form of a thermometer or with a videogame to make it more attractive for children. Electrophysiology (EEG)- neurofeedback has been tested in ADHD for over 45 years. There are 10 meta-analyses reviewing the evidence with the latest meta-analysis showing small to medium effect size of superiority of EEG-neurofeedback compared to non-active control groups for improving parent rated ADHD symptoms and for improving the inattention subdomain for teacher ratings; however effects are inferior to pharmacotherapy (23).

Real-time fMRI neurofeedback enables participants to self-regulate the blood-oxygen level-dependent response of a targeted brain region, or network, through real-time feedback of their brain activity. fMRI-neurofeedback has superior spatial resolution than EEG-neurofeedback and can target the key cortical and subcortical brain function deficits that have been established in ADHD over the past 26 years of fMRI research (14). fMRI-neurofeedback has shown some promise in improving clinical symptoms and cognition in other psychiatric disorders (24). To date, however, there are only two published fMRI-neurofeedback studies in ADHD.

A small randomised controlled trial in 13 adults with ADHD asked patients to do a mental calculation task with (N = 7) and without (N = 6) fMRI-neurofeedback of the dorsal anterior cingulate in 4 weekly scans of 60 minutes (25). Both groups significantly increased anterior cingulate activation but did not differ in improvements in ADHD symptoms observed in both groups at trend-level. However, only the neurofeedback group showed significant improvement in a sustained attention and working memory tasks, suggesting some positive effects of fMRI-neurofeedback of dorsal anterior cingulate on cognition (25).

A randomised controlled trial from our lab tested fMRI-neurofeedback of the right IFC compared to fMRI-neurofeedback of the left parahippocampal gyrus in adolescents with ADHD (26). Thirty-one boys with a clinical ADHD diagnosis had 4 hourly scans over 2 weeks, in which they did 11 runs of 8.5 min of fMRI-neurofeedback with a rocket

movie as feedback. Eighteen participants learned to self-upregulate the rIFC, while 13 participants self-upregulated a control region, the left parahippocampal gyrus. In both groups, activation of their respective target regions increased progressively across the 11 fMRI-neurofeedback runs. However, only the rIFC-neurofeedback group showed a transfer effect (self-regulation without feedback, as a proxy of transfer to real life) that correlated with reduced ADHD symptoms. There were no group differences in ADHD symptom improvements after the treatment, but both groups improved. However, only the rIFC-neurofeedback group showed a large ADHD symptom reduction at 11 months follow-up, with an effect size of almost 1, compared to an only trend-level reduction in the left parahippocampal gyrus-neurofeedback group. Only the rIFC-neurofeedback group also showed trend-level improvement in a sustained attention task. The rIFC-neurofeedback group also showed increased functional connectivity between the rIFC and the ACC and caudate, and a decrease in functional connectivity between the rIFC and regions of the posterior default mode network. These connectivity findings suggest that not only the targeted region improved in activation but entire networks that are connected to this region (rIFC) (27). To assess the effects of fMRI-neurofeedback on brain function in ADHD, the participants also performed a motor response inhibition fMRI task before and after treatment. The rIFC-neurofeedback relative to the left parahippocampal gyrus-neurofeedback group showed increased activation after compared to before neurofeedback in the rIFC and parietal regions during inhibition (26) and increased activation in left-hemispheric IFC/insula and striatal regions during performance monitoring, which correlated with ADHD symptom improvements and better performance (28). The increase of activation in IFC and striatal regions were similar to those we observed previously with stimulant medication (29), suggesting that fMRI-neurofeedback of the rIFC has similar brain upregulation effects. Last, there were no group differences in side effects or adverse events. However, when we tested neurofeedback learning capacity, we found that only 48% of patients learned successfully to upregulate their target region with fMRI-neurofeedback -which is similar to the EEG-neurofeedback literature (30). The best predictors of fMRI-neurofeedback learning were not clinical or cognitive data but enhanced fronto-striatal activation in the fMRI Stop task at baseline (30).

The only pilot study that tested NIRS-Neurofeedback trained upregulation of the left DLPFC in 11 hourly sessions over 4 weeks in 9 ADHD children and compared it with EEG-Neurofeedback (N=9) and electromyography-Neurofeedback (N=9). Only NIRS-Neurofeedback showed significant improvements in clinical ADHD symptoms and in performance in inhibition and attention functions, which was, however, not superior to EEG- or electromyography-Neurofeedback (31).

In conclusion, fMRI-Neurofeedback and NIRS-Neurofeedback research is still very new and only 2 small studies have been conducted.

Some of the within-group improvement findings of these small proof of concept studies are promising. However, there is a need for larger, double-blind, placebo-controlled randomised controlled trials to more thoroughly assess the potential efficacy of these neurotherapies in ADHD.

Brain stimulation

Non-invasive brain stimulation therapies, specifically repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) and trigeminal nerve stimulation (TNS) have been applied to ADHD only very recently, over the past decade. These stimulation techniques are thought to affect cellular and molecular mechanisms involved in use-dependent local and distant synaptic plasticity, i.e. GABA and glutamate-mediated long-term potentiation, which may lead to longer-term brain plasticity (32). In fact, studies in healthy adults and in different patient populations have shown up to 1 year longer-term cognitive effects after stimulation with rTMS or tDCS (33). Furthermore, there is evidence that both techniques can lead to increased levels of catecholamines (33), which are known to be abnormal in ADHD (7). For rTMS and tDCS it seems that the combination with cognitive training which can prime the areas to be stimulated with a cognitive task, is more effective than stimulation alone, due to the synergistic effects of functional targeting (33).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

rTMS is a relatively safe non-invasive brain stimulation technique that uses brief, intense pulses of electric currents delivered to a coil placed on the subject's head in order to generate an electric field in the brain via electromagnetic induction. Typically, high frequency rTMS promotes cortical excitability, while low frequency rTMS inhibits cortical excitability. rTMS has greater specificity in targeting neural regions than tDCS, but is more expensive and more painful, which makes it less suited for pediatric applications. Side effects are minor and transient, most commonly temporary scalp discomfort underneath the coil due to stimulation of the pericranial muscles and peripheral nerves (33).

Six studies applied between 1-25 rTMS sessions of 20-30 min duration to ADHD, 4 of them in adults with ADHD. Two double-blind, sham-controlled crossover studies stimulated the right DLPFC. One session of 20Hz-rTMS relative to sham significantly improved overall self-rated ADHD symptoms and inattention in 13 ADHD adults but had no effect on hyperactivity (34). Another study showed that 10 daily sessions of 10Hz-rTMS relative to sham had no effect on self-rated clinical symptoms in 9 ADHD adults, nor on EEG measures or cognitive performance (35). A single-blind sham-controlled randomised study showed no effect on self-rated clinical or cognitive measures of sustained attention in 22 ADHD adolescents after 20 daily sessions over 4 weeks of 18Hz deep rTMS over bilateral DLPFC (n = 13)

compared to sham ($n = 9$) (36). A parallel, semi-blind randomised, active and sham-controlled study found significant improvements in ADHD symptoms in 43 ADHD adults after 15 sessions over 3 weeks of 18 Hz-rTMS of both DLPFC and IFC -combined with a short cognitive training session before and after stimulation- and a 1-month follow-up maintenance session (37). No significant effects were observed on other clinical, cognitive and EEG measures, but EEG measures under the stimulation area correlated with clinical symptom improvements.

In children with ADHD, the first, open label tolerability and safety trial ($N = 10$) showed fewer teacher-rated inattention and parent-rated hyperactivity/impulsivity symptoms one week after treatment compared to baseline after five daily sessions of 1Hz-rTMS over left DLPFC (38). The second pediatric study in 60 children with ADHD found that 30 daily sessions of 25min of 10Hz rTMS over right DLPFC over 6 weeks combined with Atomoxetine, compared to Atomoxetine (1.2mg/kg) alone of rTMS alone, significantly improved ADHD symptoms but not other clinical or cognitive measures, in which all groups improved (39). Both pediatric studies did not include a sham condition, however, and hence placebo effects cannot be excluded for the improvements within groups.

With respect to safety, one study using rTMS observed a seizure in one patient after 3 sessions (37), but the majority of studies reported no side effects or serious adverse events other than related to transient itching or headache under the stimulation site.

In conclusion, at the current state of the art, there is relatively little evidence that several sessions of rTMS improve ADHD symptoms or cognition. However, studies were relatively underpowered and conducted relatively few session numbers of rTMS with only 2 studies in children without a placebo condition.

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

In tDCS, scalp electrodes apply a weak, relatively painless and persistent direct electric current to underlying brain regions with the current passing between a positively charged anode and a negatively charged cathode. The electrical currents lead to increase (anodal stimulation) or decrease (cathodal stimulation) of the excitability of neurons via the generation of subthreshold alterations of neuron membrane potentials that modify spontaneous discharge rates; this can increase or decrease cortical function and synaptic strength. tDCS compared to TMS is much easier to apply, cheaper and less painful and hence more suitable for children. Side effects are minimal and typically transient such as itching and reddening of the scalp site of stimulation in some people (33). Currents are typically applied for 20min in one session, which can be combined with a cognitive paradigm, which can boost the effect (33).

The majority of tDCS studies (12 out of 18), unlike the rTMS studies, were conducted in children rather

than adults with ADHD, presumably due to the high tolerability and low side effect profile.

The majority of studies applied 1-5 sessions of about 20 minutes of tDCS in children or adults with ADHD, with the exception of our study which applied 15 sessions. Only 4 studies tested for clinical symptoms, 3 studies after 5 sessions of tDCS of DLPFC and 1 study after 15 sessions of right IFC; two studies in 9 and 15 ADHD patients, respectively, found an improvement with real compared to sham tDCS on clinical inattention symptoms, which persisted 1 or 2 weeks later (40, 41). One study found an improvement with transcranial random noise stimulation (tRNS) of left DPFC and right IFC compared to tDCS of left DLPFC combined with cognitive training on ADHD symptoms in 19 patients (42). However, the largest study that tested 15 sessions of tDCS of right IFC in 50 ADHD patients found no improvement compared to sham in clinical symptoms and even an improvement with sham relative to tDCS (43).

All other studies tested the effects of tDCS on a range of executive cognitive functions and found an improvement on some but not other functions (33) with little consistency in findings between studies, and few of them correcting for multiple testing. Two meta-analyses tested the effects of tDCS on cognitive performance in ADHD. The first meta-analysis included 10 studies in 201 children/adults with ADHD and found that 1-5 sessions of anodal tDCS over mainly left DLPFC significantly improved cognitive performance in inhibition measures (Hedges' $g = 0.12$) and in n-back reaction times ($g = 0.66$) (44). However, effect sizes were small and the meta-analysis likely overestimated statistical significance as it did not control for interdependency between measures, and included attention measures within the inhibitory measures (33). Our larger meta-analysis of 12 tDCS studies in a total of 232 children and adults with ADHD found that one to five sessions of anodal tDCS over mainly left DLPFC led to small and only trend-level significant improvements in cognitive measures of inhibition ($g = 0.21$) and of processing speed ($g = 0.14$), but not of attention ($g = 0.18$) (33). In conclusion, the findings of the use of tDCS to improve ADHD symptoms and cognition are mixed, with only 5 studies testing for clinical effects and meta-analyses showing some positive results on improving cognition, with, however, very small effects sizes.

Very few studies stimulated the right IFC. Most studies tested 1 session and found no significant cognitive improvements (33). We conducted the largest double-blind sham-controlled RCT in 50 children with ADHD where we tested the effects of 15 sessions of 20 min of right IFC stimulation combined with cognitive training in executive function tasks. We found that both groups improved in clinical symptoms and cognitive functions with significantly less improvement in the real versus sham tDCS in primary and secondary clinical outcome measures. There was also no superior effect of real versus sham tDCS on a large battery of executive functions. While side effects did not differ between groups, the real tDCS group had worse adverse events related to mood, sleep and appetite (43).

To conclude, there is large heterogeneity in tDCS studies with respect to study designs, stimulation parameters and site of stimulation which makes comparability between studies difficult. While relatively safe, the larger studies found no clinical effects with multi-session tDCS. Meta-analyses show small effects of improving cognition. However, larger and more homogeneously designed studies using a larger number of sessions of localised tDCS with and without cognitive training are needed to more thoroughly assess clinical and cognitive benefits.

Trigeminal nerve stimulation (TNS)

External trigeminal nerve stimulation (TNS) is another non-invasive intervention with minimal side effects. TNS transmits small electrical currents transcutaneously via a self-adhesive, supraorbital electrode to excite (trigger action potentials) the supratrochlear and supraorbital branches of the ophthalmic nerve (V1) located under the skin of the forehead. The supraorbital nerve is a branch of the first trigeminal division and has widespread connections to the brain, in particular the reticular activation system, locus coeruleus, brain stem, thalamic, frontal and cortical areas (45). It also has effects on dopamine and noradrenaline, which have effects on arousal and attention and been implicated in ADHD (7, 14). Two studies tested the efficacy of TNS in ADHD, which is typically applied every night for several weeks. An 8-week, open trial, pilot feasibility study showed significant reduction in ADHD symptoms in 21 children with ADHD, in depression and in a scale that measures behavioural executive functions in daily life. There were also positive effects on selective attention and inhibitory control. The second study was a blinded, sham-controlled proof of concept study of 4 weeks of TNS in 62 children with ADHD. The active relative to the sham TNS group had a significant reduction in ADHD symptoms and trend-level differential improvement for anxiety but not for depression (46). Quantitative EEG data showed increased power in the active relative to the sham group in right frontal midline and inferior frontal regions after compared to before treatment, which furthermore correlated with improvements in ADHD symptoms. Findings suggest that right frontal upregulation mediates the clinical effects (47). Both trials showed that TNS was well tolerated with no serious adverse events and relatively minor and transient side effects such as headache or fatigue. Based on evidence from this small, underpowered proof of concept study, TNS is now the only brain stimulation technique that is approved for ADHD. More evidence is needed to demonstrate the efficacy of TNS for reducing ADHD symptoms and improving cognition.

CONCLUSIONS

Modern neurotherapeutics is still in its infancy in the field of ADHD. Neurofeedback studies using higher spatially resolved neuroimaging techniques such as NIRS and fMRI have only recently been piloted in

ADHD, showing feasibility in relatively small subject numbers, but without the power to demonstrate clinical or cognitive effects. Larger, sham-controlled studies that allow the identification of predictors of neurofeedback learning are necessary to establish whether NIRS or fMRI neurofeedback training has potential as a treatment for some individuals with ADHD.

Several non-invasive brain stimulation studies with heterogeneous study designs have been conducted in small groups of ADHD children and adults, most of them using tDCS in either single or 5 sessions targeting mostly DLPFC with few studies targeting right IFC or other regions. Meta-analyses of tDCS effects mostly of DLPFC show small effect sizes for improving cognitive functions (33, 44). Only 5 studies have tested clinical effects with inconclusive findings. Larger sham-controlled studies are needed to further test the efficacy of tDCS on improving symptoms or cognitive functions.

TNS seems to be promising so far in improving ADHD symptoms based on one sham-controlled study (47), but replication of findings in larger samples is necessary.

For both neurofeedback and brain stimulation studies, far more knowledge is needed on the optimal stimulation protocols for different age and patient subpopulations (i.e., best stimulation/neurofeedback site, intensity of stimulation, duration of stimulation/ neurofeedback, frequency of sessions, electrode size, inter-electrode distance, etc). It is likely that brain stimulation combined with cognitive training has a larger potential to enhance brain plasticity in ADHD than brain stimulation alone. Interindividual baseline differences in brain activation are likely to affect learning of brain self-regulation or stimulation effects. Also, positive or negative side effects of regional fMRI-neurofeedback or stimulation on not self-regulated/non-stimulated regions such as neighbouring regions or homologue regions in the other hemisphere which may be indirectly downregulated needs to be better understood.

In conclusion, the substantial knowledge acquired over 3 decades of fMRI imaging in ADHD has opened up treatment targets for neurotherapeutics which seem attractive for children with ADHD due to their safety and minimal side effects and their potential for longer-term neuroplastic effects, compared to medication treatments. However, neurotherapies need to be more thoroughly tested for their short- and longer-term efficacy, optimal “dose” effects (i.e., optimal target site; intensity of stimulation; frequency of stimulation/neurofeedback sessions), potential costs that may accompany the benefits, and their potential for individualised treatment depending on clinical or cognitive ADHD subtypes. It is likely that different clinical or cognitive subgroups of ADHD patients will benefit from either neurofeedback, brain stimulation or medication with individualised protocols and establishing this knowledge will be crucial to the benefit of individual patients.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 5th ed.; American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC., 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 135(4): E994-E1001.
3. Rubia K. Functional Neuroimaging across development: a review. *Eur Child Adolesc Psy*. 2013; 22(12): 719-731
4. Pievsky MA, McGrath RE. The neurocognitive profile of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of meta-analyses. *Arch Clin Neuropsych*. 2018; 33(2): 1431-1457.
5. Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364(1525): 1919-1931.
6. Noreika V, Falter C, Rubia K. Timing deficits in patients with ADHD. *Neuropsychologia*. 2013; 51(2): 235-266.
7. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(9): 727-738.
8. Swanson JM. Debate: are stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder effective in the long term? (against). *J Am Acad Child Adolesc Psy*. 2019; 58(10): 936-938.
9. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Ballotín U. Dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? a meta-analysis. *Am J Psychiat*. 2012; 169: 264-272.
10. Norman L, Carlisi CO, Lukito S, et al. Comparative meta-analysis of functional and structural deficits in ADHD and OCD. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(8): 815-825.
11. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiat*. 2019; 176(7): 531-542.
12. Lukito S, Norman L, Carlisi C, et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2020; 50(6): 894-919.
13. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(4): 310-319.
14. Rubia K. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its clinical translation. *Front Hum Neurosci*. 2018; 12: 1-23.
15. Hart H, Radua J, Mataix D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of inhibition and attention in ADHD: exploring task-specific, stimulant medication and age effects. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(2): 185-198.
16. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiat*. 2012; 169(10): 1038-1055.
17. Hart H, Radua J, Mataix D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing functions in ADHD. *Neurosci Biobehav R*. 2012; 36(10): 2248-2256.
18. McCarthy H, Skokauskas N, Frodl T. Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2014; 44(4): 869-880.
19. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015; 38: 433-447.
20. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training - newly honed juggling skills show up as a transient feature on a brain-imaging scan. *Nature*. 2004; 427(6972): 311-312.
21. Dodich A, Zollo M, Crespi C, et al. Short-term Sahaja Yoga meditation training modulates brain structure and spontaneous activity in the executive control network. *Brain and Behav*. 2019; 9(1): e01159.
22. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci*. 2006; 26(23): 6314-6317.
23. Riesco-Matías P, Yela-Bernabé JR, Crego A, Sánchez-Zaballos E. What do meta-analyses have to say about the efficacy of neurofeedback applied to children with ADHD? review of previous meta-analyses and a new meta-analysis. *J Atten Disord*. 2021; 25(4): 473-485.
24. Thibault RT, MacPherson A, Lifshitz M, Roth RR, Raz A. Neurofeedback with fMRI: a critical systematic review. *Neuroimage*. 2018; 172: 786-807.
25. Zilverstand A, Sorger B, Slaats-Willemse D, Kan CC, Goebel R, Buitelaar JK. fMRI neurofeedback training for increasing anterior cingulate cortex activation in adult attention deficit hyperactivity disorder. an exploratory randomized, single-blinded study. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170795.
26. Alegria, A.A.; Wulff, M.; Brinson, H.; Barker, G.J.; Norman, L.J.; Brandeis, D.; Stahl, D.; David, A.S.; Taylor, E.; Giampietro, V.; et al. Real-Time fMRI Neurofeedback in Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Human Brain Mapping* 2017, 38, 3190-3209
27. Rubia K, Criaud M, Wulff M, et al. Functional connectivity changes associated with fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex in adolescents with ADHD. *Neuroimage*. 2019; 188: 43-58.
28. Criaud M, Wulff M, Alegria AA, Barker GJ, Giampietro V, Rubia K. Increased left inferior frontostriatal activation during error monitoring after fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin*. 2020; 27: 102311.
29. Rubia K, Alzamora A, Cubillo A, Smith AB, Radua J, Brammer MJ. Effects of stimulants on brain function in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(8): 616-628.
30. Lam SL, Criaud M, Alegria A, Barker GJ, Giampietro V, Rubia K. Neurofunctional and behavioural measures associated with fMRI-neurofeedback learning in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage Clin*. 2020; 27: 102291.

31. Marx A-M, Ehli A-C, Furdea A, et al. Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8: 1038.
32. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013; 64: 566-578.
33. Westwood SJ, Radua J, Rubia K. Non-invasive brain stimulation in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2021; 46(1): E14-E33.
34. Bloch Y. Transcranial magnetic stimulation (TMS) as a treatment in ADHD. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2012; 49(1): 18.
35. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (tms) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults a pilot study. *J ECT*. 2012; 28(2): 98-103.
36. Paz Y, Friedwald K, Levkovitz Y, et al. Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): negative results. *World J Biol Psychiatry*. 2017; 31: 1-6.
37. Alyagon U, Shahar H, Hadar A, et al. Alleviation of ADHD symptoms by non-invasive right prefrontal stimulation is correlated with EEG activity. *Neuroimage Clin*. 2020; 26: 102206.
38. Gómez L, Vidal B, Morales L, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder: preliminary results. *Brain Stimul*. 2014; 7(5): 760-762.
39. Cao P, Xing J, Cao Y, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 3231-3240.
40. Cachoeira CT, Leffa DT, Mittelstadt SD, et al. Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized controlled study. *Psychiat Res*. 2017; 247: 28-32.
41. Sotnikova A, Soff C, Tagliazucchi E, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial direct current stimulation modulates neuronal networks in attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Topogr*. 2017; 30(5): 656-672.
42. Berger I, Dakwar-Kawar O, Grossman ES, Nahum M, Cohen Kadosh R. Scaffolding the attention-deficit/hyperactivity disorder brain using transcranial direct current and random noise stimulation: a randomized controlled trial. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clin Neurophysiol*. 2021; 132(3): 699-707.
43. Westwood SJ, Criaud M, Lam S-L, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with cognitive training in adolescent boys with ADHD: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Psychological Medicine*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.07.20245456>
44. Salehinejad MA, Wischniewski M, Nejati V, Vicaio CM, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215095.
45. Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuro-Psiquiat*. 2014; 72(7): 542-547.
46. McGough, J.J.; Loo, S.K.; Sturm, A.; Cowen, J.; Leuchter, A.F.; Cook, I.A. An eight-week, open-trial, pilot feasibility study of trigeminal nerve stimulation in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Stimul* 2015, 8, 299-304, doi:10.1016/j.brs.2014.11.013.
47. McGough, J.J.; Sturm, A.; Cowen, J.; Tung, K.; Sargari, G.C.; Leuchter, A.F.; Cook, I.A.; Sugar, C.A.; Loo, S.K. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019, 58, 403-411.e403.

FINANCIAL DISCLOSURES

KR has received a grant from Takeda pharmaceuticals for other projects and consultancy fees from Lundbeck pharmaceuticals.

ACKNOWLEDGEMENTS

KR has been supported by the Medical Research Council (MRC) (MR/P012647/1); Action Medical Research (AMR; GN2426); the Garfield Weston Foundation for Medical Research; and the UK Department of Health via the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre (BRC) for Mental Health at South London and the Maudsley NHS Foundation Trust and Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London. The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The author of this article declares not to have any type of conflict of interest with respect to what is stated in this work.

If you want to quote our article:

Rubia K. Neuroimaging and Neurotherapeutics for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *An RANM*. 2021;138(02): 124–131. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev02

ALERGOLOGÍA Y PANDEMIA COVID19

ALLERGOLOGY AND COVID19 PANDEMIC

Tomás Chivato Pérez

Académico Correspondiente Real Academia Nacional de Medicina de España

Especialista en Alergología

Catedrático y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo (Madrid)

Vicepresidente de Ciencia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

Palabras clave:

Alergia;
COVID19;
SARCOV2;
Telemedicina;
Vacunas.

Keywords:

Allergy;
COVID19;
SARCOV2;
Telemedicine;
Vaccines.

Resumen

La pandemia COVID19 producida por el SARSCOV2 ha cambiado e impactado en todas las áreas de la Medicina, incluida la Alergología. Los profesionales y los pacientes han visto como este virus ha afectado la rutina diaria a diferentes niveles. En el presente artículo se revisarán tres aspectos relevantes. En primer lugar se describen las diferencias epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y medidas preventivas entre la rinitis debida a infección por SARSCOV2 y la rinitis alérgica por sensibilización a pólenes. En segundo lugar se revisa el impacto de las nuevas tecnologías y de la transformación digital en la rutina diaria de la Alergología a nivel asistencial y docente.

Finalmente se realiza una actualización de las vacunas frente SARSCOV2 desde el punto de vista la seguridad para el paciente alérgico.

Abstract

The COVID19 pandemic produced by SARSCOV2 has changed and impacted all areas of Medicine, including Allergology. Professionals and patients have seen how this virus has affected the daily routine at different levels. In this article three relevant aspects will be reviewed. First, the epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and preventive measures differences between rhinitis due to SARSCOV2 infection and allergic rhinitis due to pollen sensitization are described. Second, the impact of new technologies and digital transformation on the daily routine of Allergology at the care and teaching level is reviewed.

Finally, an update of the vaccines against SARSCOV2 is carried out from the point of view of safety for the allergic patient.

INTRODUCCIÓN

La pandemia COVID19 producida por el SARSCOV2 ha cambiado e impactado en todas las áreas de la Medicina, incluida la Alergología. La asistencia, la docencia, la gestión sanitaria y la investigación se han visto profundamente modificadas. Estos cambios han afectado a los profesionales y a los pacientes.

En el presente artículo se revisan tres aspectos relevantes: las diferencias entre rinitis debida a infección por SARSCOV2 y la alergia a pólenes, el impacto de la transformación digital en Alergología y una actualización de las vacunas frente SARSCOV2 desde el punto de vista alérgico.

La rinitis alérgica por sensibilización a pólenes es la enfermedad alérgica más frecuente en nuestro país y es importante distinguir todas las diferencias con la infección producida por el SARCOV2

para realizar un correcto diagnóstico diferencial. Las principales características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y preventivas de ambas patologías se revisan a continuación.

La pandemia COVID19 también ha alterado la normal relación del médico con el paciente y con el alumnado. La Telemedicina y otras herramientas digitales se han convertido en un importante apoyo y eficaz alternativa tanto asistencial como docente. En el presente artículo se revisan los aspectos esenciales de la transformación digital en esta pandemia.

Las medidas preventivas junto con la vacunación frente al SARCOV2 de la población constituyen las medidas esenciales para vencer esta pandemia. Se disponen de documentos de consenso de diferentes sociedades científicas, siendo especialmente importante tener los criterios claros respecto a que indicaciones, precauciones o contraindicaciones existen en relación con los pacientes alérgicos.

Autor para la correspondencia

Tomás Chivato Pérez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

1. DIFERENCIAS ENTRE RINITIS DEBIDA A INFECCIÓN POR SARSCOV2 Y LA ALERGIA A PÓLENES

En estos momentos de pandemia producida por la infección por SARSCOV2 coincidente con la polinización de diferentes árboles y gramíneas en nuestras ciudades es conveniente responder algunas preguntas y aclarar las principales diferencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas y terapéuticas.

1.1. Diferencias epidemiológicas

- 1.1.1. En el caso de la infección por SARSCOV2 los pacientes habrían estado en contacto estrecho, durante los días previos, con pacientes infectados diagnosticados o con sospecha (fiebre o síntomas respiratorios compatibles) o habrían estado en países, zonas o lugares de riesgo.
- 1.1.2. En el caso de la alergia a pólenes, la clínica aparece tras la exposición a niveles elevados de pólenes en lugar de residencia o viajes (comprobable por páginas web como www.polenes.com o www.seaic.org). Además, son muy característicos los antecedentes personales de primaveras previas con clínica compatible de rinitis alérgica.

1.2. Diferencias clínicas

- 1.2.1. Respecto a las manifestaciones clínicas de la rinitis infecciosa debida al SARSCOV2 son habituales (1,2):
 - Los cuadros víricos que afectan la mucosa nasal pueden iniciarse con cierto grado de congestión y secreción nasal acuosa con algún estornudo aislado.
 - No suele asociarse a conjuntivitis.
 - No se acompañan de picor nasal ni picor conjuntival.
 - Inicialmente cursa con febrícula y pueden evolucionar a cuadro febril ($>38^{\circ}\text{C}$).
 - La sintomatología no empeora al estar al aire libre y no mejora en lugares cerrados.
 - La sintomatología no mejora con la utilización de antihistamínicos.
- 1.2.2. Por el contrario en el caso de la rinitis alérgica por sensibilización a pólenes (1,2):
 - La rinitis alérgica se caracteriza por cursar con estornudos frecuentes en salva, secreción nasal acuosa, obstrucción nasal (congestión) y picor nasal.
 - La rinitis alérgica se asocia con mucha frecuencia a conjuntivitis que se caracteriza por cursar con enrojecimiento conjuntival, lagrimeo y picor ocular.
 - La rinitis alérgica se asocia con frecuencia al asma bronquial alérgica que se caracteriza por cursar con tos, disnea y sibilancias.

- No cursa con fiebre.
- Los síntomas empeoran al aire libre y mejoran en lugares cerrados.
- La sintomatología nasal y ocular mejora rápidamente con la utilización de antihistamínicos.

1.3. Diferencias diagnósticas

- 1.3.1. Respecto al diagnóstico de la infección por SARSCOV2 se lleva a cabo mediante (1,2):
 - Detección del ácido nucleico en muestras biológicas (nariz, orofaringe, etc.).
 - Aislamiento y cultivo del virus.
 - Detección de anticuerpos.
 - Detección de marcadores de inflamación.
 - Detección de infecciones sobreañadidas (bacterianas, etc.).
- 1.3.2. En relación con el diagnóstico de la rinitis alérgica por sensibilización a pólenes se efectúa mediante:
 - Pruebas cutáneas con batería de pólenes de gramíneas, árboles y malezas.
 - Determinación de inmunoglobulina E específica frente a los citados pólenes.
 - Pruebas de provocación nasal y/o conjuntival.

1.4. Diferencias diagnósticas radiológicas

- 1.4.1. En el caso de la infección por SARSCOV2 es posible que se afecten los pulmones observándose en la radiografía de tórax o en la TAC torácica imágenes de condensación compatibles con la característica neumonía bilateral.
- 1.4.2. En el caso de la alergia a pólenes es excepcional que coincida con condensaciones parenquimatosas torácicas, siendo el diagnóstico por imagen del tórax habitualmente normal y sin hallazgos significativos.

1.5. Diferencias en el tratamiento

- 1.5.1. El tratamiento de la infección leve por SARSCOV2 incluye antitérmicos. Cuando el cuadro es más grave incluye oxigenoterapia, corticoides (dexametasona), fármacos biológicos (rendesivir), antiinflamatorios (tocilizumab) e incluso ingreso en UVI y ventilación mecánica.
- 1.5.2. En la rinitis alérgica se lleva a cabo un tratamiento escalonado en función de la gravedad (leve, moderada o grave) y de si se trata de una rinitis intermitente o persis-

tente. Pueden utilizarse antihistamínicos orales, antihistamínicos tópicos nasales, corticoides inhalados nasales, antileucotrienos, en función del grado de gravedad. Como tratamiento etiológico disponemos de inmunoterapia específica tanto vía subcutánea como sublingual.

1.6. Diferencias en la prevención

1.6.1. En el caso de la rinitis por SARCOV2 es muy importantes cumplir con responsabilidad todas las medidas de prevención: lavado frecuente de manos, disminuir las relaciones interpersonales innecesarias, evitar el contacto con las personas que tengan síntomas de infección respiratoria (por leve que sea) y la utilización de mascarillas adecuadas.

1.7. Pacientes alérgicos y riesgo de contraer COVID19

- Finalmente es importante resaltar aspectos muy prácticos de la rutina diaria de los pacientes alérgicos en relación con la pandemia COVID19:
- Con los datos disponibles no parece que los pacientes alérgicos tengan un mayor riesgo de contraer infección por COVID19 (2).
- El sistema inmune de los pacientes alérgicos responde con normalidad ante una infección (1).
- En el caso de los niños alérgicos, estos tienen el mismo riesgo de contagiarse que los que no lo son. Asimismo, este tipo de pacientes tampoco presentan un mayor riesgo de padecer una manifestación más grave de la infección por coronavirus. Por este motivo, la población infantil con alergia no debe seguir protocolos distintos a los de los adultos con respecto a las medidas generales de la prevención del contagio (3,4,5).
- SARCOV2 puede afectar los pulmones y podría producir un aumento de la inflamación bronquial de los pacientes asmáticos, aumentando el riesgo de presentar una crisis de asma (2).
- Los pacientes con asma no deben suspender su medicación prescrita de control de corticosteroides inhalados u orales. Suspender los corticosteroides inhalados puede conllevar a un empeoramiento potencialmente peligroso del asma, y evitar los corticosteroides orales durante los ataques de asma graves puede tener graves consecuencias (6,7,8,9).
- Actualmente, el aerosol nasal con corticosteroides puede continuarse en la temporada de la rinitis alérgica en aquellos pacientes que los precisen (7).
- No se recomienda suspender el aerosol de corticoide nasal local dado que no se ha demostrado la supresión del sistema inmune. Además, los estornudos más intensos y frecuentes podrían favorecer una mayor propagación del COVID19 (7).

- Prescribir aerosol nasal local contra la anosmia debido a la infección por COVID19 no tiene sentido (7).
- Los pacientes alérgicos en tratamiento con inmunoterapia específica han de seguir las recomendaciones de sus médicos prescriptores, en principio pueden continuar con su tratamiento (10).
- La morbilidad y mortalidad de la infección por COVID19 en los pacientes asmáticos, tanto infantiles como adultos, no parece empeorar comparado con otros grupos de pacientes siempre y cuando estén correctamente diagnosticados y tratados (11,12,13).

2. PANDEMIA COVID19 E IMPACTO DE LA TRANSFORMACIÓN DIGITAL EN ALERGOLOGÍA

La pandemia ha impactado directamente en la Alergología a muchos niveles: asistencia, docencia, investigación, gestión, formación continuada (Congresos, Reuniones, Cursos, ...) e incluso hasta en la visita médica.

Respecto a la asistencia se ha potenciado la telemedicina a través de la teleconsulta mediante teléfono (Whatsapp), correo electrónico o por ordenador (Skype, Teams).

La telemedicina es una herramienta que se utiliza desde hace décadas tanto en enfermedades infantiles como en adultos (14,15,16) y que con motivo de la pandemia ha visto incrementado su utilización (17).

La OMS define la telemedicina como “La prestación de servicios de atención de la salud, donde la distancia es un factor crítico, por parte de todos los profesionales de la salud que utilizan tecnologías de la información y la comunicación para el intercambio de información válida para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, investigación y evaluación, y para la educación continua de los proveedores de atención médica, todo en el interés de promover la salud de las personas y sus comunidades”.

La UE la define como “La prestación de servicios sanitarios, mediante el uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC), en situaciones en las que el profesional sanitario y el paciente (o dos profesionales sanitarios) no se encuentran en el mismo lugar”.

El INSALUD como “El uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) como medio para la prestación de servicios sanitarios independientemente de la ubicación de quienes ofrecen el servicio, los pacientes que lo reciben y la información necesaria para la prestación de los servicios sanitarios”.

Algunas entidades de seguro libre han incluido entre las prestaciones a sus asegurados estos servicios de telemedicina.

La asistencia habitual presencial en los Servicios de Alergología se redujo drásticamente dado que la práctica totalidad de los profesionales tuvieron que comenzar a tratar pacientes COVID19. A los pacientes conocidos y diagnosticados se les atendió mediante teleconsulta. Por el contrario los pacientes “nuevos” sufrieron un retraso en los diagnósticos. Es evidente que las pruebas diagnósticas habituales no pueden realizarse mediante telemedicina.

Los pacientes con patología urgente (crisis de asma, urticaria-angioedema agudo, anafilaxia, etc) continuaron siendo atendidos de forma preferente. Del mismo modo los pacientes que precisaron desensibilización a fármacos recibieron ese tipo de intervención terapéutica.

Respecto al tratamiento específico con inmunoterapia, se mantuvo en los pacientes en tratamiento de mantenimiento y en los inicios se dio preferencia al tratamiento sublingual (SLIT) sobre el subcutáneo (SCIT).

En relación con la docencia en Alergología se han visto afectados todos los escalones del *continuum* formativo: Grado, postgrado, doctorado y e learning.

En el período del confinamiento más estricto se impartieron las clases y los seminarios grabados o se impartieron webinars. Rápidamente las universidades comenzaron a utilizar plataformas on line síncrona como Blackboard Collaborative Ultra.

Posteriormente se diseñaron los sistemas Hyflex para desarrollar sesiones interactivas con los estudiantes que están en el aula y con los que participan en directo desde casa. Así todos (estén donde estén) participan de forma presencial en la sesión de clase. Es la nueva “doble presencialidad” que permite estar en presencia física o estar en presencia digital interactiva.

Los congresos nacionales (SEAIC) e internacionales (EAACI, AAAAI o WAO) se transformaron de formato presencial a formato on line. Este año 2021 algunos congresos se llevarán a cabo de forma híbrida.

3. VACUNAS FRENTE SARS-CoV2: UPDATE DESDE EL PUNTO DE VISTA ALERGOLÓGICO

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) en colaboración con diferentes sociedades integrantes de la Federación de Asociaciones Científico Médicas de España (FACME) ha editado un documento que indica el manejo de las personas con antecedentes de reacciones alérgicas que acuden a recibir dosis de vacunas mRNA frente a la COVID-19.

Los pacientes se clasifican en tres niveles: aquellos que pueden vacunarse, los que han de cumplirse algunas precauciones y finalmente aquellos que no pueden vacunarse (18).

- Los pacientes alérgicos que pueden vacunarse son aquellos que tienen:
 - Historia de alergias alimentarias, látex, venenos, alérgenos ambientales, etc.
 - Historia de alergias a medicamentos.
 - Alergia no grave a otras vacunas o medicamentos inyectables (por ejemplo, reacciones no anafilácticas).
 - Historia familiar de anafilaxia.

En estos casos los pacientes permanecerán bajo observación durante 30 minutos.

- Los pacientes alérgicos en los que han de tomarse algunas precauciones son aquellos con:
 - Historia de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a alimentos, látex, venenos, alérgenos ambientales, etc.
 - Historia de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a un medicamento.
 - Historia de reacción alérgica grave a una vacuna (distinta a vacunas mRNA autorizadas).
 - Historia de mastocitosis, síndrome de activación mastocitaria, anafilaxia idiopática.

En estos casos la actuación a seguir será evaluar el riesgo, valorar posponer la vacunación y observar durante un tiempo de 45 minutos si finalmente se decide vacunar.

- Finalmente hay un grupo de pacientes alérgicos en los que la vacuna está contraindicada:
 - Historia de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a algún componente de la vacuna (por ejemplo polietilenglicol) o a la dosis previa.

En estos casos la vacuna está contraindicada.

Es muy relevante destacar, tal y como hace FACME, que se debe respetar siempre el intervalo mínimo entre dosis especificado en la ficha técnica de cada vacuna.

Si aparecen necesidades clínicas que lleven a modificar el intervalo entre dosis, es importante tener en cuenta que no debe adelantarse la segunda dosis de vacuna, siempre es mejor demorarla. Si la segunda dosis no puede administrarse el día previsto, la dosis debe administrarse después de ese día, lo antes que sea posible, sin necesidad de reiniciar la pauta vacunal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sokolowska M, Lukasik Z, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020;75(10):2445-2476.
2. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75(10):2503-2541.
3. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):442-448.
4. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):454-470.
5. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(9):2412-2418.
6. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19. *Allergy*. 2020 Jun 26;10.1111/all.14471. doi: 10.1111/all.14471.
7. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020 Mar 31. doi: 10.1111/all.14302. Online ahead of print. PMID: 32233040.
8. Lipworth B, Kuo CR, Lipworth S, Chan R. Inhaled Corticosteroids and COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):899-900.
9. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):8-10.
10. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(7):1546-1554.
11. Cianferoni A, Votto M. COVID-19 and allergy: How to take care of allergic patients during a pandemic?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31, Suppl 26:96-101.
12. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes?. *Allergy*. 2020;75(7):1543-1545.
13. Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):55-57.
14. Strehle EM, Shabde N. One hundred years of telemedicine: does this new technology have a place in paediatrics? *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jun 22];91(12):956-9. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2006.099622>.
15. World Health Organization Global Observatory for eHealth. Telemedicine: Opportunities and developments in Member States. Observatory [Internet]. 2010 [cited 2017 Jun 20];2:96. Available from: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
16. Craig J, Petterson V. Introduction to the Practice of Telemedicine. *J Telemed Telecare* [Internet]. 2005 [cited 2017 Jun 22];11(1):3-9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1357633X0501100102>
17. Hauswirth DW, Kakumanu S, Mehta R, et al. Work Group Report: COVID-19: Unmasking Telemedicine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2461-2473.
18. <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/comunicadovacuna-covid-19-de-pfizer-en-alergicos.htm>

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:

Chivato Pérez T. Alergología y pandemia COVID19. *An RANM*. 2021;138(02): 132-136. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev03

DOCENCIA

HIPERTENSIÓN PULMONAR. ACLARANDO CONCEPTOS.

PULMONARY HYPERTENSION. CLARIFYING CONCEPTS

José Ramón de Berrazueta Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cardiología

Palabras clave:Hipertensión Arterial Pulmonar;
Hipertensión Pulmonar;
Resistencias pulmonares totales;
Resistencias pulmonares venosas;
Resistencias pulmonares arteriales.**Keywords:**Pulmonary Arterial Hypertension;
Pulmonary hypertension;
Total Pulmonary Resistances;
Venous pulmonary resistances;
Pulmonary arterial resistance.**Resumen**

La Hipertensión Arterial pulmonar es un síndrome central producido por un gran número de enfermedades cardíológicas, pulmonares, y enfermedades sistémicas que repercuten dañando el lecho pulmonar. Se define por la existencia de una presión sistólica de arteria pulmonar superior a 30 o presión media superior a 25 mmHg. Este criterio de definición se mantiene desde hace más de 60 años. Sin embargo la clasificación actual recoge dos conceptos: una Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) con dos grupos de trastornos en las que se elevan solamente las resistencias arteriales pulmonares y cinco grupos que se clasifican como Hipertensión Pulmonar (HP): HP Secundaria a Enfermedad venooclusiva pulmonar, HP secundarias a enfermedades del lado izquierdo del corazón; HP Enfermedades obliterativas e hipoxemia pulmonar; HP Enfermedades trombo oclusivas pulmonares, y un grupo de HP multifactorial. La diferencia se encuentra en cómo las distintas enfermedades afectan el lecho vascular pulmonar, y como alteran la fisiología o comportamiento de las resistencias pulmonares que son los conceptos que se deben manejar al hablar de este síndrome y cuyos cambios estructurales y manejo expondremos en un artículo posterior.

Abstract

Pulmonary Arterial Hypertension is a central syndrome produced by a large number of cardiologic, pulmonary, and systemic diseases that affect the lung bed. It is defined by the existence of a pulmonary artery systolic pressure greater than 30 or a mean pressure greater than 25 mmHg. This definition criterion has been maintained for more than 60 years. However, the current classification includes two concepts: a Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) with two groups of disorders in which only pulmonary arterial resistance increases and five groups that are classified as Pulmonary Hypertension (PH): PH Secondary to Pulmonary Veno-occlusive Disease, HP secondary to diseases of the left side of the heart; HP Obliterative diseases and pulmonary hypoxemia; HP Pulmonary thrombus occlusive diseases, and a group of multifactorial HP. The difference is found in how the different diseases affect the pulmonary vascular bed, and how they alter the physiology or behavior of pulmonary resistance, which are the concepts that must be handled when talking about this syndrome and whose structural changes and management we will discuss in a later article.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS5-HT: 5 hidroxí triptamina.
AI: Aurícula izquierda
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.
AP: Arteria Pulmonar
Ca⁺⁺: Calcio
CLM: Célula lisa Muscular
CO: Monóxido de carbono
Cp: Capilar pulmonar
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET-1: endotelina-1
EVOP: Enfermedad vascular oclusiva pulmonar.
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar
HP: Hipertensión Pulmonar.
HPTC: HP iromboembólica crónicaNO: óxido nítrico
PAP: Presión Arteria Pulmonar.
PAPm: Presión Arteria Pulmonar media
PCP: Presión Capilar Pulmonar
PD: Presión diastólica
PGI₂: Prostaciclina
Ps: Presión sistólica.
PTDVI: Presión telediastólica del Ventrículo izquierdo
R: Resistencias
RAP: Resistencias arteriales pulmonares.
RPA: Resistencias pulmonares arteriales
RPT: Resistencias Pulmonares Totales
RPV: Resistencias pulmonares venosas
RVP: Resistencias Venosas pulmonares
TxA₂: tromboxano A₂
VPs: venas pulmonares
V: Volumen**Autor para la correspondencia**José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El lecho vascular pulmonar presenta bajas resistencias vasculares, gran distensibilidad y una gran reserva funcional, capaz de aumentar varias veces el flujo durante el ejercicio (1). Un gran número de enfermedades cardíológicas, pulmonares y algunas enfermedades sistémicas afectan al pulmón produciendo cambios en los vasos pulmonares con vasoconstricción y trastornos proliferativos que producen aumento de las resistencias que obligan a que se eleve la Presión de Arteria Pulmonar (AP) por encima del nivel normal de 30 mmHg de presión sistólica (Ps) ó 25 mmHg de Presión media (Pm). Estos límites definen la Hipertensión Pulmonar (HP). Cada vez se conocen mejor las moléculas y mecanismos que mantienen el tono vascular, constrictor / dilatador y responsables de iniciar la proliferación celular, responsable de los cambios anatomopatológicos en la estructura vascular, que describiremos en una segunda parte de este trabajo docente. Este conocimiento ha permitido un mejor diagnóstico y un notable avance en el tratamiento, que ha mejorado el pobre pronóstico que presentan los pacientes con HP.

2. UN RECUERDO DE CÓMO SE COMPORTAN LAS PRESIONES PULMONARES

La presión pulmonar está condicionada por el flujo o Volumen (V) y las resistencias pulmonares totales (RPT) ($P=V \times R$).

El flujo pulmonar y el sistémico son iguales en condiciones normales (sin cortocircuitos). Las RPT son la suma de las resistencias pulmonares venosas (RVP ó RPV) y las arteriales (RAP ó RPA). La presión diastólica final o telediastólica del Ventrículo izquierdo (PTDVI) en condiciones normales no supera los 15 mmHg. Esta presión se transmite a la aurícula izquierda (AI), venas pulmonares (VPs), lecho capilar pulmonar (CP) y a la presión diastólica (Pd) de Arteria Pulmonar (AP), siendo igual en todos estos tramos vasculares.

La presión sistólica normal de la AP no supera 30 mmHg. La presión media (PmAP) se calcula como la PS sumada a dos veces la presión diastólica (PD), dividido por tres ($30 + 15 \times 2 / 3 = 20$). (Figura 1)

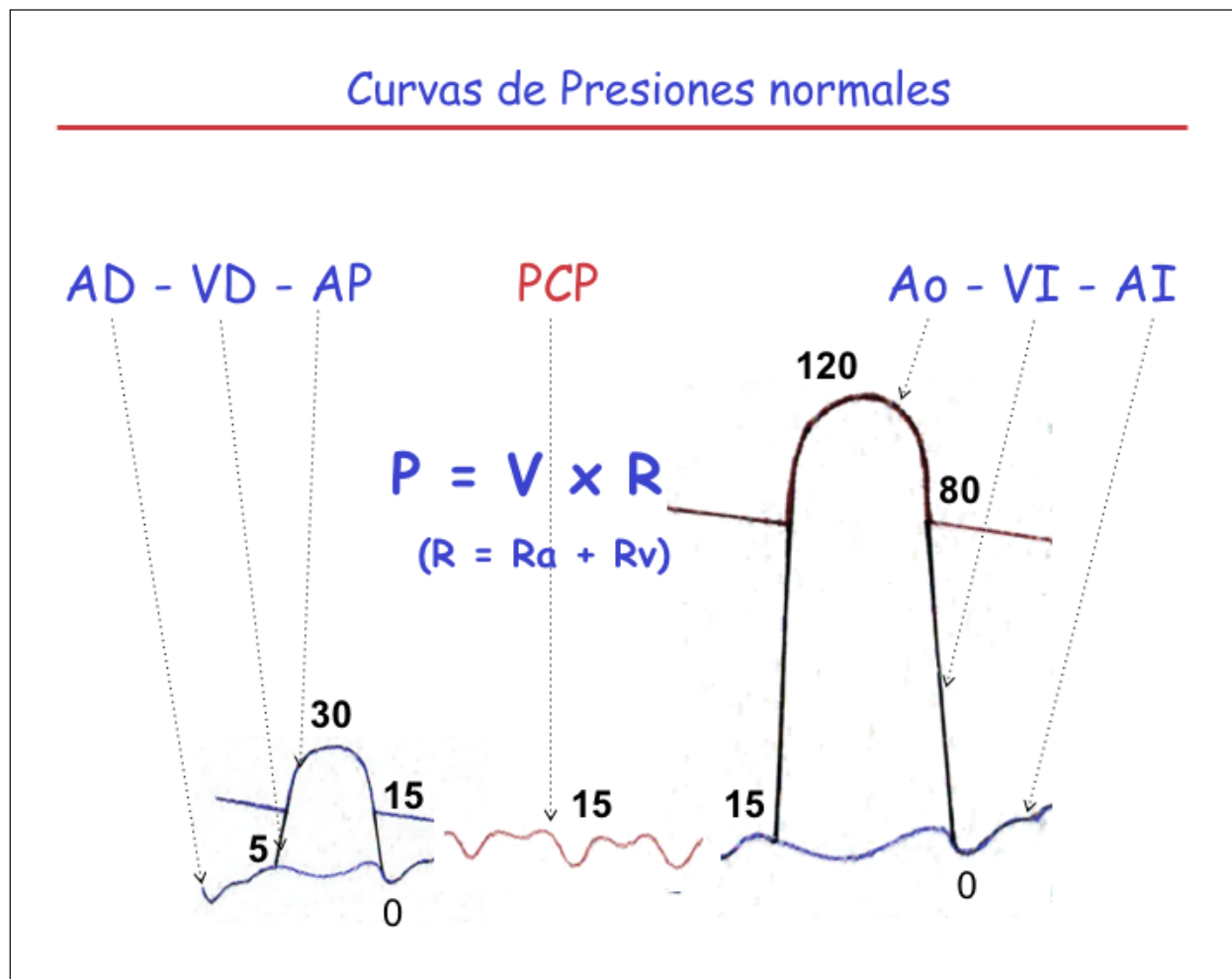


Figura 1. AD Aurícula dderecha. VD, ventrículo derecho, AP Arteria pulmonar. PCP Presión Capilar Pulmonar. Ao Aorta. VI Ventrículo Izquierdo. AI Aurícula Izquierda. P Presión. V Volumen. R Resistencias. Ra Resistencias arteriales. Rv Resistencias venosas.

La RPT, calculada en unidades simples, es la PAP en mmHg dividida por el flujo pulmonar en litros por minuto. Si a la PAPm le restamos la Presión Capilar media (PCP) o presión venosa, el cálculo nos da las resistencias de la parte arterial o precapilar (RAP) de la circulación pulmonar. Restando éstas a las resistencias totales calculamos las RVP o postcapilares. La Pm de AP (20 mm Hg) es ligeramente superior a la PCP (15 mmHg). Esa diferencia entre presión media de AP y la PCP expresa las RAP, muy pequeñas en la circulación pulmonar normal, cuando la Pd de AP es igual a la PCP. Pero conforme más se amplía la diferencia entre la PdAP y la PCP, más elevadas son las RAP, más elevado es el gradiente entre la AP y el CP producido por la reducción de la luz de las arteriolas pulmonares.

En la HP por una enfermedad en las cavidades izquierdas o en las venas pulmonares se elevarán las RVP que contribuyen al aumento de las RPT. Paralelamente la Pd de la AP tendrá la misma presión elevada que el capilar pulmonar. Si la PCP está elevada, y la Pd de la AP es aún más alta que la PCP, la RPV estarán elevadas (PCP), pero también lo estarán las RPA, y por tanto las RPT.

En el resto de las patologías que producen HAP, se elevan solamente las RAP y permanecen normales las RPV (la PCP).

3. HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

La **Hipertensión Pulmonar (HP)** se define por un aumento de la la Presión de Arteria Pulmonar (PAP) por encima del nivel normal de 30 mmHg de presión sistólica (Ps) ó 25 mmHg de Presión media (Pm). Desde el punto de vista hemodinámico la HP puede clasificarse en HP ligera entre 30 y 50 mmHg de Ps Ap y de 25 a 40 mmHg de PAP media. Moderada entre de 50 - 70 mmHg de Ps, con PAPm de 40 a 55 mmHg, e HP severa con Ps superior a 70 mmHg, y a 55 mmHg de PAPm.

4. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

4.1. En 1958 Paul Wood definió la HAP por el aumento de la presión pulmonar por encima del límite de 30/15 que hemos explicado y realizó una clasificación fisiopatológica de este trastorno. Describió siete categorías de HAP: Pasiva, Hipercinética, Obstruktiva, Obliterativa, Vasoconstrictiva, Poligénica (o mixta) y Reactiva. (2)

4.1- 1.- HAP pasiva o venosa: producida por aumento de las RPV o lo que es lo mismo, la PCP. Se elevan en todas las cardiopatías izquierdas, incluida la trombosis venosa pulmonar, la pericarditis constrictiva y el derrame pericárdico a tensión o taponamiento cardíaco.

4.1-2.- HAP hipercinética: por aumento del flujo pulmonar, superior al sistémico, por cortocircuito izquierda derecha, que acompaña a cardiopatías congénitas cianóticas o no cianóticas y a fistulas arteriovenosas con alto flujo. La PCP es normal. Los cortocircuitos a nivel ventricular (comunicación interventricular) o de grandes arterias (persistencia del conducto arterioso) con un flujo pulmonar superior a dos veces el sistémico (grandes), son cortocircuitos de alta presión y alto flujo, y desarrollan precozmente HAP por aumento de las RPA. Las comunicaciones interauriculares (CIA) tardan en desarrollar cortocircuitos con mucho flujo y baja presión y desarrollan la HAP por aumento de RPA en la 5ª o 6ª década de la vida. Esta evolución de esta HP recibe también el nombre de síndrome de Eisenmenger.

4.1-3.- HAP obstructiva: resultado de una embolia masiva, embolismos múltiples o trombosis pulmonar, puede ser aguda, subaguda o crónica. También la puede originar la ligadura quirúrgica de una AP principal, en casos de neumectomía, ausencia congénita, estenosis o compresión de ramas pulmonares. Se elevan solo las RPA.

4.1-4.- HAP obliterativa: ocurre en enfermedades pulmonares como el enfisema y la fibrosis intersticial. También en las vasculitis o endarteritis de grandes o pequeños vasos pulmonares. Se elevan las RPA. Las RPV son normales. En la clasificación de Wood se incluía en esta categoría la HAP primaria.

4.1-5.- HAP vasoconstrictiva en respuesta a la hipoxia alveolar aguda o crónica, complicando infecciones respiratorias agudas y enfermedades pulmonares crónicas. Se elevan las RPA.

4.1-6.- HAP poligénica, aparece en una de las formas anteriores: pasiva, hipercinética u obliterativa y se complican con los factores vasoconstrictores hipóxicos que acompañan a un enfisema pulmonar o una trombosis pulmonar masiva. Se elevan las RPA.

4.1-7.- HAP reactiva acompaña a la HAP venosa o pasiva, y a la hipercinética. En las primeras fases se inicia con una vasoconstricción reversible. paulatinamente los cambios anatomopatológicos llegan a ser irreversibles y conducen al fallo derecho terminal.

A partir de esta clasificación y del mejor conocimiento de las enfermedades que producen el aumento de la PAP se han realizado sucesivas clasificaciones. (3)

4.2 Las nuevas clasificaciones diferencian **Hipertensión Pulmonar (HP) de Hipertensión Arterial pulmonar (HAP)**. Siendo críticos, la hipertensión pulmonar es siempre arterial, por lo que una separación terminológica como la que proponen estas nuevas clasificaciones no deja de ser artificiosa. En la **tabla 1**, tomada de Galie et al. (4) aparece la clasificación del año 2015 con ambas entidades HAP e HP.

La HP y la HAP tienen el mismo criterio diagnóstico, el nivel de presión, PsAP superior a 30 mmHg y PAPm es superior a 25 mmHg y la distinción está

Tabla 1. Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1. Mutación BMPR2
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. HAP asociada a:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis

HP Grupo 1

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

- 1'1 Idiopática
- 1'2 Heredable
 - 1'2.1 Mutación EIF2AK4
 - 1'2.2 Otras mutaciones
- 1'3 Inducida por fármacos, toxinas y radiación
- 1'4 Asociado a:
 - 1'4.1 Enfermedades del tejido conectivo
 - 1'4.2 Infección por el VIH

1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

HP Grupo 2. HP causada por cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Miocardiopatías congénitas y enfermedades congénitas o adquiridas del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo
- 2.5. Estenosis de venas pulmonares congénitas o adquiridas

HP Grupo 3. HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos (restrictivos y obstructivos)
- 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
- 3.7. Anomalías del desarrollo

HP Grupo 4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares

- 4.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2 Otras obstrucciones de las arterias pulmonares
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Otros tumores intravasculares
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Estenosis congénita de arterias pulmonares
 - 4.2.5 Parásitos (Hidatidosis)

HP Grupo 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

- 5.1. Desórdenes hematológicos: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
- 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis.
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica con/sin diálisis, hipertensión pulmonar segmentaria.

Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

en el comportamiento de las Resistencias Pulmonares (RP) y la causa que la produce. El diagnóstico estrictamente depende de que se realice un cateterismo cardiaco derecho, pero en la práctica se mide y diagnostica durante la realización de un ECOCG según el valor obtenido del gradiente Ventrículo Derecho (VD) a Aurícula Derecha (AD). La alternativa a la misma podría hacerse empleando indistintamente cualquiera de los dos términos, definiendo la enfermedad causal y cuáles son las Resistencias Pulmonares que están elevadas, las totales (siempre), las venosas, (en los fallos izquierdos) y las arteriolas en el resto, salvo en las hipercinéticas en que estará elevada la presión y el flujo antes de producirse la HP reactiva.

Siguiendo las nuevas clasificaciones, la primera categoría, la **Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)**, se caracteriza porque la hipertensión es **precapilar**, con RAP superiores a 3 unidades Wood, siendo la presión venosa, PCP o de enclavamiento (RVP), normal, inferior a 15 mmHg. La HAP incluye **cuatro subgrupos**: Idiopática, Hereditaria, por fármacos, y asociadas a otras enfermedades. Comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos prácticamente idénticos sobre la microcirculación pulmonar. Las diferencias están en la patología original. (5)

Las patologías bajo el epígrafe de **HP** se agrupan en cinco grupos:

4.2-1 Grupo 1 que está integrada por la Enfermedad venoclusiva pulmonar, que puede tener un origen idiopático, hereditario, inducido por fármacos o asociada a enfermedades del tejido conectivo o al VIH. Un quinto subgrupo: (1") corresponde a la HP persistente del recién nacido. En estas enfermedades están elevadas principalmente las RPV, como parte fundamental en la elevación de las RPT.

4.2-2 Grupo 2, HP por cardiopatía izquierda (o HAP pasiva o venosa de la clasificación de Wood). En su inicio las RPT están elevadas a expensas de las RPV. Dejadas a su evolución producirán cambios reactivos que producirá elevación también de las RPA.

4.2-3 Grupo 3. HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. (o HAP obliterativa en la clasificación de Wood). La presión se eleva por aumento de las RPA, pero el dato distintivo está en la enfermedad que lo origina.

4.2-4 Grupo 4: HP tromboembólica crónica (HPTC) y otras obstrucciones de las arterias pulmonares. (o HP obstructiva en la clasificación de Wood). Ocurre como en el grupo anterior por elevación de las RPA. No hay elevación de RPV.

4.2-5 Grupo 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales en este grupo se incluyen trastornos hematológicos, enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis, trastornos metabólicos por enfermedad de depósito como el Gaucher y otras enfermedades, como la microangiopatía trombótica tumoral y otras enfermedades de etiología multifactorial. Desde el punto de vista de la afectación pulmonar, es principalmente precapilar o por aumento de RPA.

5. EPIDEMIOLOGÍA

Es complicado fijar la cifra de hipertensos pulmonares, dado que la causa más frecuente y común de este trastorno son las cardiopatías del lado izquierdo, seguidas de la que acompaña a las enfermedades parenquimatosas pulmonares. Pero en el grupo 1 de HAP (precapilar que no corresponde a enfermedades parenquimatosas pulmonares) incluida la forma de HAP idiopática se han estimado cifras muy variables entre 2,4 y hasta 60 casos por millón de habitantes(6,7)

En el Grupo 2 de HP puede presentarse en más del 60% de pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva o valvulopatías izquierdas en fases avanzadas de la enfermedad sin reparación adecuada.

En el grupo Grupo 3 de HP en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con patología intersticial, desarrollan HP frecuente de grado leve a moderado, mientras que el grupo pacientes con síndrome combinado de enfisema más fibrosis pulmonar, desarrollan HP severa de forma habitual y condiciona un peor pronóstico de la enfermedad.

En el Grupo 4, los que presentan HPTC la prevalencia que se señala es de 3,2 casos/1.000.000 habitantes, y una incidencia de 0,9/1.000.000/año. En pacientes con trastornos trombofílicos, como pueden ser el anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidicos, existe HP hasta en un 31,9% de estos pacientes.

En un estudio de un laboratorio de ecocardiografía la prevalencia de la HP en todos los pacientes fue del 10,5%. El 78,7% padecían cardiopatía izquierda (grupo 2), el 9,7% sufría enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), el 0,6% tuvo HPTC (grupo 4) y un 4,2% tenía HAP. No fue posible definir el diagnóstico del 6,8% restante. (8)

6. GENÉTICA

Se han descrito algunas mutaciones genéticas directamente relacionadas con HAP. La mutación más conocida es la del gen BMPR2 descrita hasta en el 75% de los casos de HAP familiar y en el 25% de los casos con HAP esporádica (Grupo 1 HP). Este gen BMPR2 codifica un receptor implicado en la proliferación celular vascular. En pacientes con enfermedad veno oclusiva pulmonar (EVOP) y con hemangiomas capilar pulmonar, aparece una mutación en el gen EIF2AK4 (9).

Estos tipos de HP, presentan cambios estructurales comunes en todos ellos, más los característicos de cada patología causal que tienen criterios diagnósticos y pruebas complementarias que permiten un diagnóstico sindrómico y causal. Con ello se puede estructurar un tratamiento cada vez más eficaz, que se expondrá en el siguiente artículo docente sobre Hipertensión pulmonar que se publicará en Anales de la RANME.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. BMC Pulmonary Medicine 2014; 14:69. <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/69>
2. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J. 1958; 20: 557-570)
3. Martín-Suñé N, Ríos-Blanco JJ. Afectación pulmonar de las vasculitis. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 410-418
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrech D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43(Suppl 1):S5-S12.)
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs JS, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, et al Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(2): 177.e1-e62
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913 [https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018].
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104-109.
8. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol 2013; 62(Suppl):D51-D59.
9. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. Am J Resp Crit Care Med. 2007;175:A713.
10. Best DH, Austin ED, Chung WK, Elliott CG. Genetics of pulmonary hypertension. Curr Opin Cardiol. 2014;29:520-7. doi: 10.1097/HCO.000000000000105. PMID: 25159282.

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:

Berrazueta Fernández JR. Hipertensión pulmonar. Aclarando conceptos. An RANM. 2021;138(02): 137-142. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.doc01

REVISIÓN

LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE A LA LUZ
DE LA TELEMEDICINA

THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP IN THE LIGHT OF TELEMEDICINE

María Castellano Arroyo

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Legal

Catedrática de Medicina Legal y Forense Universidad Alcalá de Henares de Madrid

Palabras clave:Telemedicina;
Relación
médico-paciente;
Ética médica,
Deontología Médica.**Keywords:**Telemedicine;
Doctor-patient
relationship;
Medical Ethics.**Resumen**

La relación médico-enfermo fue el origen de la Medicina y tras más de 40 siglos, el acto médico con cambios importantes, sigue siendo el centro de esta Medicina que es más que nunca ciencia y arte. Conocer esos cambios permite mantener la calidad de la relación médico-paciente y de la asistencia sanitaria. La Medicina del siglo XXI se sirve de todos los progresos tecnológicos aprovechando todo lo que sea beneficioso para el acto médico y la relación asistencial; el mejor ejemplo ha sido la incorporación de la telemedicina. Llevar a una relación puramente humana tecnología de todo tipo, informática y de digitalización no está exento de riesgos; será preciso identificarlos y eliminar los inconvenientes que todo ello pueda significar como elemento contrario a la humanidad que debe caracterizar siempre al acto médico y a la asistencia sanitaria. En el uso de la telemedicina deben hacerse uno todos los objetivos de la medicina ciencia y del arte de personalizar cada acto médico, como único y mágico.

Abstract

The doctor-patient relationship was the origin of Medicine and after more than 40 centuries, the medical act, with its important changes, is still the centre of this Medicine that is, more than ever, science and art. Knowing these changes allows us to maintain the quality of the doctor-patient relationship and optimal health care. XXI century's Medicine uses all the technological advances taking benefits for the medical act; the best example has been the introduction of Telemedicine. Bringing technology, computing and digitalization to a purely human relationship is not exempt from risks; it will be necessary to identify them and eliminate the disadvantages that all this may mean as an element contrary to humanity that must always characterize the medical act and health care. Objectives of Medicine science-and-art must become one in the use of Telemedicine at each personalized medical act.

INTRODUCCIÓN

Probablemente la relación médico-enfermo sea el encuentro humano que se ha mantenido más fiel a su esencia y a su razón de ser a lo largo de la historia. Esa esencia sigue siendo la misma: la enfermedad compañera del hombre, al que trae miedo y sufrimientos; lo hace frágil, vulnerable, inseguro, sensible e insignificante; vivencia universal que sólo se mitiga por la confianza en el médico y la esperanza en la ciencia. Este encuentro se produce entre dos formas de pensar, de sentir, de creer, de actuar, pero que se hacen una sola en el objetivo de plantar cara a la enfermedad, de luchar juntas para conseguir la curación y el alivio de los síntomas, y, cuando esto no es posible, unir las fuerzas para conseguir el mayor bienestar y el ánimo necesario para afrontar el final de la vida

como una etapa que puede deparar solución de conflictos y oportunidades de reparación y satisfacciones espirituales y materiales. Instrumentos necesarios son la mirada, la sonrisa, la palabra, el contacto físico cálido y acogedor, expresión de sentimientos y emociones, lo más humano de las personas. Como decía W. Osler "El buen médico trata la enfermedad, el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad".

DE LA RELACIÓN MÉDICO-ENFERMO A LA DE MÉDICO- PACIENTE-USUARIO

La relación médico-paciente ha evolucionado de forma paralela a la historia de la humanidad. Describimos tres etapas:

Autor para la correspondencia

María Castellano Arroyo

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: maria.castellano@uah.es

Etapa Hipocrática, fue la Medicina ejercida por hombres sabios y pertenecientes al nivel social más reconocido conforme a la Ley Natural; el Orden es el resultado de que todos los elementos de la Naturaleza ocupen su lugar y desempeñen su función. En este contexto, la relación médico-enfermo es desigual; el enfermo (in-firmus, sin firmeza física y moral) alcanza su dignidad en la obediencia y confianza en el médico; los médicos gozan de reconocimiento, sólo se les exige sabiduría y estudio; ellos siguen como guía de conducta ponerse en el lugar del enfermo y darle el trato que desearía recibir para sí mismo; es el Principio de Beneficencia, faro único de la medicina hasta la era moderna. Ante sus privilegios, los médicos se impusieron a sí mismos unas exigencias morales como personas y como médicos que plasmaron en el Juramento Hipocrático: lo primero no dañar, el respeto a los maestros, el respeto a la vida desde sus inicios, el secreto médico para proteger la intimidad de los enfermos etc., Esta etapa se extiende hasta el final de la Edad Media. Tomás de Aquino (1) (Suma Teológica) desarrolla la teología del hombre “imagen de Dios” y superior al resto de elementos de la creación; con Spinoza (2) y otros se van reconociendo en el hombre cualidades superiores y universales fuentes de derechos; lo que marcó el comienzo del pensamiento moderno y de una nueva Era.

La Etapa Moderna reconoce a los seres humanos iguales entre sí y diferentes a los demás elementos de la Naturaleza; su igualdad reside en su estructura mental racional y libre, pueden comprender, enjuiciar, valorar y elegir; la inteligencia y la voluntad les confiere una dimensión moral de dignidad igual para todos que se va desarrollando con filósofos como Kant, a lo largo de los siglos (3). Esta nueva concepción de los seres humanos iguales en dignidad fundamentó el derecho a la vida y su protección y, sucesivamente, el derecho a la libertad, a la propiedad privada, al trabajo en condiciones dignas, a la educación... así, a lo largo de los siglos se consolidaron derechos iguales para todos, llegando en los siglos XX y XXI al llamado Estado del bienestar en los países más desarrollados. El apreciar la cualidad racional y libre del ser humano se siguió del reconocimiento del Principio de Autonomía como capacidad individual de comprender y elegir lo que se considera más favorable para sí mismo. La Autonomía personal transformó la relación médico-enfermo dando paso a la relación médico-paciente. Esta nueva relación, más igual, implica derechos y deberes para ambos (4): el médico debe transmitir al paciente la información suficiente y necesaria, sobre su salud, para que éste pueda valorar y elegir lo que desea para sí mismo. Las normas legales reconocen y protegen estos derechos y desde la Ética se impone la exigencia moral de buscar la excelencia y el mayor beneficio posible para el paciente en todos los casos.

La tercera Etapa corresponde al protagonismo de la sociedad. El acto médico sigue siendo personal e íntimo, pero se produce en el seno del grupo social y organizado conforme a un sostenimiento económico colectivo, lo que genera el derecho a intervenir en aspectos de reparto de recursos y búsqueda de decisiones justas y equitativas para todos. Nace así el Principio de Justicia y lo ejerce el grupo social.

Para Díaz-Rubio es la etapa del financiador o de la medicina socializada (5).

Así, la asistencia sanitaria en el siglo XXI, es una relación tripartita en la que el médico aporta conocimientos, capacidad, dedicación... (Principio de Beneficencia); el paciente aporta su persona, sus datos, toma decisiones... (Principio de Autonomía); y la sociedad que proporciona los recursos humanos y materiales para que la asistencia sea posible (Principio de Justicia). La Autonomía será prioritaria sobre la Beneficencia, y habrá ocasiones en que la Justicia lo será sobre la propia Autonomía. Cada acto médico necesita del correspondiente análisis, centrado en el paciente y las circunstancias.

LOS PROGRESOS CIENTÍFICOS Y TECNOLÓGICOS EN MEDICINA

El progreso médico ha sido permanente a lo largo de los siglos; sus fuentes: la práctica médica junto al enfermo, las investigaciones conforme al método científico y todos los avances de disciplinas afines. Especial importancia ha tenido la genética, la biología molecular, la biotecnología o las neurociencias; de estos conocimientos han derivado diagnósticos etiológicos con posibilidad de corrección terapéutica celular, pruebas o remedios facilitados por máquinas inteligentes, prótesis o fabricación de tejidos, que junto a otros muchos progresos vienen a ampliar el mejor conocimiento de la psicobiología humana y el cuidado de su bienestar (6).

La informática ha facilitado la creación de bases millonarias en datos clínicos (Big Data) cuyos tratamientos matemáticos están proporcionando resultados extraordinarios. La inteligencia artificial (7) interrelaciona unos hallazgos con otros de manera que el aprovechamiento de cada uno de los datos aportados por cada paciente en cualquier lugar del mundo, está contribuyendo a la propuesta de algoritmos aplicables con carácter general y de extraordinario beneficio común. Una de las consecuencias ha sido la denominada Telemedicina, aplicación que afecta a la relación médico-paciente-usuario y que analizamos seguidamente.

TELEMEDICINA, SUS MANIFESTACIONES Y EVOLUCIÓN

La Telemedicina la define el Diccionario de Términos Médicos como “*Disciplina científica, rama de la medicina, que se ocupa de la prestación de servicios médicos a distancia, a través de aplicaciones informáticas y redes de telecomunicación que permite el envío de datos, registros, imágenes, etc., a distancia*” (8). La OMS definió la telemedicina y remitió sus recomendaciones a sus ámbitos de influencia (9). La Asociación Médica Mundial, la definió en 2007 y actualizó en 2018 (10). También se han manifestado, al respecto, el Consejo General de Colegios Médicos de España, la Comisión Central de Deonto-

logía Médica (11), o la Comisión de Deontología del Consejo Andaluz de Colegios Médicos (12). En el Plan del INSALUD del 2000 decía que *“La Telemedicina es más que una herramienta tecnológica o asistencial. Por encima de ellas la Telemedicina es un instrumento de cambio organizativo, que obliga a las instituciones a pensar de otra manera, soslayando las diferencias establecidas entre los niveles asistenciales y fomentando la integración de la información que se tiene de los pacientes y la cooperación entre los profesionales. Es además un elemento de gestión que contribuye a la mejora de la eficacia y la eficiencia de la atención prestada y la optimización de los recursos disponibles”* (13). La gran novedad es que el acto médico se realiza a distancia y el médico y el paciente se sirven de tecnología para el contacto virtual.

El origen de la Telemedicina se asocia a la monitorización de los astronautas y la conquista del espacio (NASA); desde este ámbito se extendió, entre otras a la asistencia sanitaria. La medicina militar en territorios en guerra, o la gente del mar, se sirvieron de la asistencia médica telefónica, incluso para emergencias quirúrgicas.

Progresivamente la clínica médica incorporó tecnología que, desde la telefonía inteligente (llamada, whatsApp, videollamada...), la videoconferencia, videoconsulta, instrumentos médicos específicos y todo el sistema de telediagnóstico a través de monitorización remota, permite recoger datos clínicos del paciente allí donde se encuentre. Los llamados wearables, son máquinas inteligentes de pequeño tamaño y formas muy diversas que están programados para recoger y enviar datos; estos van desde el tiempo de sueño y su calidad, el ejercicio físico, constantes vitales, cifra de glucemia, saturación de O₂, función respiratoria etc; esto permite proporcionar cuidados específicos, si es necesario (14). Cada día se patentan instrumentos que consiguen el control del dolor y la relajación a través de impulsos neuronales emitidos desde una diadema; ropa inteligente permite predecir crisis epilépticas al captar la actividad eléctrica de la piel (Embrace); gafas que relajan contra el insomnio (Sana Health); lentillas que miden la glucosa en la lágrima (Novartis-google); el sujetador EVA que capta la temperatura, cambio de textura, color, etc. y permite el diagnóstico precoz del cáncer de mama con un acierto del 90% (15); sensores bioquímicos en pañales infantiles, o en un tatuaje, o la implantación de un chip electrónico que recogen los datos clínicos programados, que procesados al llegar al servidor, da órdenes de actuar en consecuencia.

La Teleasistencia es otro servicio de naturaleza recíproca; el paciente, si lo necesita, emite un aviso al centro receptor, que proporciona la asistencia adecuada y el centro puede controlar al paciente a través de llamada telefónica.

El reciente “Mobile Word Congress” Barcelona ha aportado las últimas novedades sobre telefonía inteligente, fibra óptica y otras tecnologías con aplicaciones muy personalizadas. Living App Movistar Salud (16)

Telemedicina y Covid-19

Las ofertas de la telemedicina fueron oportunidades para las sociedades asistenciales que las introdujeron en sus prestaciones, cada vez más tecnificadas. El cliente (posible paciente en un momento determinado) podía tener en su móvil a un médico dispuesto a responder sus dudas o proporcionar diagnóstico y/o tratamiento, durante 24 horas al día, todos los días de la semana (Securitas Direct, Mapfre, AMA...).

El siglo XXI ha supuesto un avance diario, pero el gran impulso ha venido con la pandemia por el virus SARS-Cov-2 que ha favorecido el seguimiento a distancia (17). Médicos y enfermeras de Atención primaria vienen realizando centenares de consultas diarias. Para ampliar y prestar servicios asistenciales se han organizado numerosas sociedades mercantiles y plataformas desde las que se dan prestaciones a asistencia pública, privada, aseguradoras, empresas, profesionales y pacientes en los diferentes ámbitos asistenciales. Resumimos algunos datos, ampliables en las web correspondientes: Consultoras como Oliver Wyman (Health and life sciences), MedioQuo, Sanitas (Blua), TopDoctor, e-health medical (Cigna España), Elma, everis Health (ehCOS Remote Health), han reportado datos sobre incrementos notables (más del 40%), y más del 50% de las consultas han sido telemáticas; generales sobre el virus y en especialidades como la pediatría, la dermatología, la oftalmología y, sobre todo control de embarazos, psicología y seguimiento de pacientes crónicos.

Específicamente ha destacado el seguimiento de pacientes COVID-19, con síntomas leves desde Atención Primaria y con mayor sintomatología bajo control hospitalario.

CONSECUENCIAS Y RIESGOS

Esta nueva organización asistencial ofrece innegables ventajas, pero también riesgos que hemos de identificar y evitar, en la medida en que signifiquen un perjuicio para la relación médico-paciente. Cada contacto telemático asegurará quién está detrás del ofrecimiento de un servicio asistencial y quiénes son los profesionales que lo prestan. No es aceptable una medicina sin médicos; así, los médicos de las sociedades profesionales se acogerán a la disciplina colegial y al Código de Deontología Médica (en su revisión incluye dos capítulos sobre las nuevas tecnologías de la comunicación y la inteligencia artificial). Sin embargo, las sociedades mercantiles y plataformas intermediarias en el servicio asistencial, no están sometidas a esta colegiación ni disciplina. Esto debe ser subsanado para seguridad de los pacientes y de la adecuada calidad asistencial. Es preciso que a nivel europeo y nacional se someta a estas sociedades a cumplir con los mismos deberes legales y ético-deontológicos que se exigen a los médicos para su ejercicio profesional (18)

POSICIÓN EUROPEA Y ESPAÑOLA RESPECTO A LA TELEMEDICINA

La movilidad de las comunicaciones actuales, ocasiona la necesidad de asistencia sanitaria de las personas en cualquier lugar del mundo. La Unión Europea (UE) ha manifestado su preocupación por agilizar y facilitar una asistencia sanitaria transfronteriza que unifique la calidad de la asistencia prestada (19). Sin embargo, ni la Unión Europea, ni España ha regulado de manera específica la telemedicina, lo cual es muy recomendable para proporcionar garantía jurídica a las empresas y profesionales dispuestos a promover este instrumento en la asistencia sanitaria pública y privada. Estas normas también reforzarían los derechos de los pacientes en formas nuevas de relación médico-paciente.

Todo ello, ha puesto de manifiesto una nueva necesidad formativa de los profesionales sanitarios, por lo que están apareciendo ofertas como el Study Telemedicine Strategy (20); éste se ha iniciado con la receta electrónica y la digitalización de la historia clínica (HC) para su acceso desde cualquier lugar de Europa. El proyecto debe materializarse en cada país. España con el Plan Avanza, 2005 (21) propuso su intención de conseguir un sistema informático clínico-asistencial único y compatible (Sanidad en Línea). La digitalización de la HC tras más de 15 años de trabajo alcanza un nivel aceptable de compatibilidad, al menos entre las bases de datos hospitalarias y se confía que en breve la comunicación digital respecto a datos clínicos y asistencia sanitaria estará completa.

En lo que se refiere a la Telemedicina, algunas CCAA se han acogido a planes o programas específicos, así Aragón forma parte del "Health Optimum", (22) proyecto europeo, pensado para zonas rurales y alejadas de núcleos asistenciales dotados de recursos de 2º y 3º nivel que afecta a diversos servicios de telemedicina (teleconsejo, teleradiología, teleconsulta, HC, telelaboratorio). Cataluña tiene su propio Plan Estratégico de telemedicina y teleasistencia (23), pensado para el control domiciliario de afecciones crónicas, pacientes mayores y cuadros que necesitan seguimiento como los ACV, infartos, etc., (con un ahorro de unos 15€ por visita.)

Este es un aspecto en el que, previsiblemente, cada vez existirán mayor convergencia nacional y europea.

REQUISITOS DE VALIDEZ DEL ACTO MÉDICO TELEMÁTICO

El encuentro telemático entre médico y paciente, sigue siendo un acto médico, por lo tanto debe atenerse a las mismas exigencias legales y ético-deontológicas descritas en la bibliografía para el acto médico presencial y le son aplicables numerosas disposiciones legales. Los principales derechos reconocidos y protegidos son:

1. El derecho del paciente a la Información. Su cumplimiento depende del médico, debe saber hacerlo y bien, de forma similar a como se realiza en la consulta o visita presencial.

2. El Consentimiento. El médico debe obtener el consentimiento del paciente para la recogida de datos clínicos y su tratamiento, exploraciones, pruebas y elección del tratamiento de entre las alternativas que le proponga; en la consulta telemática el consentimiento adaptado al tipo de consulta y actuación, debe hacerse con las mismas garantías que en la consulta presencial, dejando constancia de todo en la HC (24).

3. Intimidad del paciente y secreto médico. Este aspecto conlleva serias dificultades para su cumplimiento. La digitalización de la HC, permite su acceso a los profesionales sanitarios que disponen de clave; aunque legalmente sólo puede accederse cuando se forma parte del equipo asistencial y lo requiere la intervención a realizar. La intimidad afecta directamente al paciente, al entorno en que se produce el encuentro, a la recogida de datos verbales o de exploración y a cuanto los médicos anotan en la evolución y asistencia prestada. La legislación sobre la protección de los datos de carácter personal es muy rigurosa y son claras las faltas administrativas y los delitos que se cometen cuando estas normas se vulneran (25-32).

El uso de la tecnología digital en asistencia sanitaria no puede ser caprichoso. En principio, será preferente la consulta presencial a la telemática. Por tanto, estará justificada por necesidades razonables y deberá ser favorable para los pacientes y la sociedad.

El acto médico que da origen a la relación entre un médico y su paciente será presencial, a fin de que ambos se encuentren y se conozcan. Así se iniciará la HC con la recogida de los datos fundamentales respecto a su estado general médico-psicológico y a las circunstancias personales y familiares más determinantes para su enfermedad y la forma de afrontarla. Así en futuros contactos telemáticos el médico podrá "identificar" al paciente, al familiar designado como más próximo y de apoyo, al cuidador/a, y otras circunstancias que sean de interés.

La consulta telefónica, sin imagen, no permite al médico ver al paciente, a su entorno, a quienes le acompañan, etc, lo que aconseja más cautelas, ya que resta garantías respecto a la intimidad o a la libertad con la que decide; se preguntarán al paciente estos datos y lo anotará en la HC. La imagen proporciona más elementos de juicio respecto a la calidad de la consulta y las circunstancias en que esta se produce. Todos los deberes de los médicos contenidos en el Código de Deontología Médica (CDM) le son aplicables al acto médico telemático, desde la propia identificación y saludo inicial, hasta la actitud y dignidad con que el médico aparecerá en la imagen y manejará la comunicación con el paciente y, en su caso, con el familiar o cuidador que le asista.

Circunstancias favorables de la Telemedicina: La especialización médica y los profesionales más cualificados se ponen al servicio del medio rural y

geográficamente mal comunicado, lo que da lugar a una medicina más justa y equitativa al hacerse universal la accesibilidad a la asistencia sanitaria de calidad. La disminución de visitas al hospital reduce las molestias del desplazamiento y los riesgos de contagio, sin olvidar el ahorro. La mayor agilidad del sistema favorece la disminución del tiempo de espera en consultas, espera diagnóstica y quirúrgica. La asistencia urgente se puede realizar de inmediato con indicaciones de actuación y terapéuticas; el asesoramiento puede ser provisional mientras se produce el traslado del paciente al ámbito hospitalario. La eficiencia de esta tecnología es aplicable a procesos administrativos protocolizados como el control de la Incapacidad temporal, emisión de informes que contengan datos clínicos, etc, siempre que se cumplan las cautelas legales.

Son inconvenientes: Las consecuencias de la ausencia del contacto físico, la mirada directa, el matiz de la sonrisa, el tono y calidez de la voz y las palabras, es decir, todo lo que hace de la relación médico-paciente un encuentro mágico y único. Será preciso evaluar el impacto de estas en la confianza, seguridad y satisfacción de los pacientes. En el caso de que el único vehículo de contacto sea la voz, los anteriores inconvenientes cobran importancia. Como hemos dicho, al médico escapa el control del entorno del paciente y surge la posibilidad de que dirijan sus respuestas, anulando su autonomía. Otro inconveniente afecta, de forma progresiva a las personas de más edad, ya que el manejo y la familiaridad con los medios telemáticos y digitales, resulta muy familiar a los jóvenes, pero su uso es más hostil para los mayores.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE, TELEMEDICINA, ÉTICA Y DEONTOLOGÍA MÉDICA

La Ética aplicada a la profesión médica constituye la Deontología médica. Expresada en normas de conducta se recogen en el CDM (33), actualmente en revisión (34). Cada uno de sus artículos busca la excelencia de cada acto médico y la mejor imagen del médico y de la profesión para beneficio de los pacientes. El Comité Permanente de Médicos Europeos ya se ocupó del tema en 1996 (35) y la Asociación Médica Mundial en 1999, proponiendo iguales exigencias para la medicina telemática que para la presencial respecto a los derechos de los pacientes (36)

Las novedades de la telemedicina suponen para los médicos otra exigencia de aprendizaje, formación y adaptación a una realidad nueva. Su forma clásica de actuación se complementa con nuevos recursos y procedimientos, pero la esencia de la relación íntima y personal se debe mantener, y los Principios de Beneficencia, Autonomía y Justicia serán rectores y garantía de respeto a la dignidad del paciente y a sus derechos; el médico será garante de aquellas personas cuya vulnerabilidad y fragilidad merece una protección más personalizada y específica, como sucede con los menores, los discapacitados y los mayores. El Ministerio Fiscal y los Jueces serán aliados del

médico en esta tarea. Las siguientes recomendaciones preservan la calidad al acto médico telemático que, en la medida en que el contacto entre el médico y el paciente requiera de mayor intervención de tecnología y menos comunicación directa y personal, será más cauteloso y exigente. En este sentido propugnamos:

1. La Telemedicina constituye un recurso que debe llegar a todas las personas y lugares donde sea necesaria y con especial atención a las zonas geográficas peor comunicadas. La dotación de telefonía inteligente, líneas suficientes, cobertura segura y de calidad, bases de datos bien configuradas y encriptadas son imprescindibles para la seguridad que merece la intimidad del paciente y la confidencialidad de todo lo que afecta a su enfermedad y circunstancias.
2. La consulta telemática se indicará cuando los beneficios que proporcione sean superiores a sus inconvenientes. Es muy importante que la primera consulta sea presencial y que el médico elabore la HC con los datos fundamentales del paciente respecto a su enfermedad y a sus circunstancias personales, familiares y sociales. Constará la identidad del familiar de apoyo y del cuidador.
3. Al inicio de la consulta, el médico se identificará, llamará al paciente por su nombre y comprobará su identidad preguntando algún dato personal (lugar y fecha de nacimiento...) las exigencias serán similares a la consulta presencial (37).
4. Comprobará que el paciente comprende sus explicaciones y acepta el cumplimiento de sus indicaciones. Los pacientes con capacidad mermada, necesitarán para la comunicación del familiar responsable, pero, como en el caso de los menores, el paciente participará en el encuentro y en el proceso al máximo nivel que sea posible. El consentimiento se constatará y se anotará convenientemente.
5. El acto médico telemático, debe quedar registrado en la HC, de forma que se refleje con precisión la asistencia prestada, la causa, la anamnesis, los datos clínicos obtenidos y su origen (si se han registrado objetivamente, quién los refiere y su fiabilidad), el juicio clínico y la decisión terapéutica, y su adecuada transmisión al paciente. Cualquier incidencia de la entrevista, actitud del paciente, de familiares, etc, quedará registrada.
6. La consulta pasará a ser presencial cuando el médico considere necesarias exploraciones o pruebas, o por razones de calidad de la asistencia que lo justifiquen. Serán presenciales los actos de naturaleza médico-legal, que requieren comprobaciones precisas de determinados datos; es el caso de la emisión de certificados, del documento de instrucciones previas, o el consentimiento informado y escrito necesario para actos específicos (intervenciones quirúrgicas, pruebas invasivas, situaciones de riesgos específicos por diferente motivo, y siempre que el médico lo considere necesario.

7. Los pacientes menores merecen especial consideración para actuar conforme al equilibrio entre el respeto a su derecho a la información y capacidad de decidir y el papel que la ley otorga a los padres y responsables legales, en situaciones de riesgo grave y especiales.

La principal conclusión es que la relación médico-paciente debe seguir siendo considerada un acto personal e íntimo; un encuentro entre dos personas con el objetivo común de beneficiar al más necesitado, al que sufre, al que confía en recuperar su salud, al que espera la mejor atención en situaciones en que la curación ya no es posible. Esta relación es especial, única y universal y así debe seguir siendo contando con la telemedicina como un instrumento más para mejorar la calidad de la asistencia que el médico adaptará a cada paciente y a sus circunstancias; la personalización garantiza la excelencia que todo acto médico presencial o telemático debe alcanzar.

Todo ello llevó al Foro de la Profesión Médica que integra numerosas instituciones y entidades a iniciar ante la UNESCO, el 15 de junio de 2016, la solicitud de reconocimiento de la relación médico-paciente, Patrimonio Universal, Inmaterial de la Humanidad. El proceso está en marcha, a la espera de que el Gobierno de España presente la propuesta definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomás de Aquino, Santo. Suma Teológica. Madrid: Biblioteca de Autores Cristianos; 2006.
2. Spinoza B. Ética. Madrid: Alianza editorial; 2011.
3. Kant, E. Primera introducción a la Crítica del Juicio, 2ª ed. Madrid; 2017.
4. Villanueva Cañadas E. Derechos y obligaciones de los pacientes y de los médicos. Relación médico-paciente. En: Gisbert Calabuig JA; Villanueva Cañadas E, ed. Medicina Legal y Toxicología. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
5. Díaz-Rubio García M. El paciente en la medicina actual. An RANM. 2018; 135(01): 45-49.
6. Castellano Arroyo M. Discurso de apertura del Curso 2019. Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. www.RAMAO.es
7. Wilkins N. Inteligencia artificial: una guía completa sobre inteligencia artificial, el aprendizaje automático, el Internet de las cosas, la robótica, el aprendizaje profundo, el análisis predictivo y el aprendizaje reforzado. Londres: Pravex Publications; 2020.
8. Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
9. WHO Global Observatory for eHealth. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009. World Health Organization; 2010.
10. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre la ética de la telemedicina: adoptada por la 58ª Asamblea General de la AMM, Copenhagen, Dinamarca, octubre 2007 y enmendada por la 69ª Asamblea General de la AMM, Reikiavik, Islandia, octubre 2018.
11. Organización Médica Colegial de España, Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Crisis sanitaria COVID-19: Informe de la Comisión Central de Deontología en relación a la telemedicina en el acto médico: consideraciones éticas respecto a la consulta médica no presencial, e-consulta o consulta on-line, 10 de junio de 2020. www.https://cgcom.es
12. Telemedicina y Deontología. Informe de la Comisión de Deontología Médica. Consejo Andaluz de Colegios Médicos, julio de 2020. https://canm.es/wp-content/uploads/2020/07
13. Plan del INSALUD de 2015. https://www.ingesa.msc.es
14. Wearables. https://omnipemf.com/pemf-wearable
15. https://www.topdoctor.es
16. https://www.movistar.es https://signup.movis-tarsalud.es
17. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. N Engl J Med. 2020; 382: e82.
18. Pérez Sarabia, M. Informe jurídico para el Consejo Andaluz de Colegios Médicos. Tesis Doctoral (en realización). Sevilla, 2021.
19. Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.
20. Study TelemedicineStrategy.UE. https://Sche.online.gestmaster.com
21. Plan Avanza 2005. España.
22. Programa "Health Optimum", proyecto europeo, Aragón.
23. Plan Estratégico de telemedicina y teleasistencia de Cataluña.
24. Castellano Arroyo M, Gisbert Grifo M. La Historia Clínica. Voluntades anticipadas. En: Gisbert Calabuig JA; Villanueva Cañadas E, ed. Medicina Legal y Toxicología. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
25. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
26. Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.
27. Ley 34/2002, de 11 de julio, de servicios de la sociedad de la información y de comercio electrónico.
28. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
29. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.
30. Reglamento 2016/679 (UE), del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.
31. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.
32. Código penal. Madrid: Editorial Technos; 2019.
33. Código de Deontología Médica. Consejo General de Colegios Médicos. Madrid 2011.
34. Propuesta revisada del Código de Deontología Médica. Comisión Central de Deontología. CGCM. Madrid, 2018.

35. Principios éticos de la telemedicina. Documento CP97/33, del Comité Permanente de Médicos Europeos, Markku Aarimaa, 28 de noviembre de 1996.
36. Asociación Médica Mundial. Toma de posición sobre las responsabilidades y las directrices éticas ligadas a la práctica de la telemedicina. Adoptada por la 51 asamblea, Tel Aviv (Israel), octubre 1999.
37. Guía para la Consulta telefónica. Actualización, junio de 2021. Junta de Andalucía.

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:

Castellano Arroyo M. La relación médico-paciente a la luz de la telemedicina. An RANM. 2021;138(02): 143–149. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev04

CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA EN LA CRISIS COVID-19: ESTRATEGIAS FRENTE A DOS PANDEMIAS

BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY DURING THE COVID-19 CRISIS: STRATEGIES FACING TWO PANDEMICS

Bibiana Lasses Martínez; Jana Dziakova; Antonio Torres
Hospital Clínico San Carlos

Palabras clave:

Cirugía Bariátrica;
Cirugía Metabólica;
COVID-19;
Pandemia;
Obesidad mórbida.

Keywords:

Bariatric surgery;
COVID-19;
Pandemic;
Morbid obesity.

Resumen

Tras su aparición en Wuhan a finales de 2019, la pandemia del SARS-CoV-2 ha traído graves consecuencias a nivel mundial, estando España entre los países más afectados. La crisis sanitaria implicó la cancelación de cirugías por patología maligna y benigna, entre estas la cirugía bariátrica y metabólica. Los pacientes con obesidad mórbida, además de verse afectados por el retraso de las intervenciones, son considerados pacientes con riesgo elevado de presentar COVID-19 grave. Es por esto por lo que una vez alcanzada la mejoría de la situación epidemiológica en los diferentes centros y se disponga de los recursos necesarios, debería reiniciarse de forma progresiva esta actividad quirúrgica. Nuestro objetivo es revisar la literatura publicada referente a las principales recomendaciones perioperatorias para realizar cirugía bariátrica y metabólica de forma segura durante la pandemia por COVID-19.

Abstract

Since its first appearance in Wuhan at the end of 2019, the SARS-CoV-2 pandemic has brought serious repercussions worldwide, Spain being among the most affected countries. This health crisis resulted in the cancellation of surgeries pertaining to both malignant and benign pathologies, including bariatric and metabolic surgery. Patients with morbid obesity, besides their delay in surgical interventions, are at high risk of contracting severe COVID-19. For this reason, once the epidemiological situation has improved in our hospitals and the necessary resources become again available, this surgical activity should be progressively restarted. The goal of this paper is to review the published literature regarding the main perioperative recommendations concerning safe bariatric and metabolic surgery during the COVID-19 pandemic.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del "Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus" (SARS-CoV-2) ha sido el principal problema de salud pública en España y a nivel mundial en los últimos meses, afectando a millones de personas y ocasionando una elevada mortalidad (1). La necesidad de fortalecer los sistemas sanitarios y la investigación para hacer frente a la pandemia y garantizar una atención adecuada, sobre todo al inicio de la pandemia, prácticamente paralizó la atención de otras patologías. Entre ellas la atención de los pacientes con obesidad mórbida, otra pandemia que afecta significativamente la población a nivel mundial (2). El retraso de las cirugías bariátricas y metabólicas, así como el riesgo de estos pacientes de presentar infección grave por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) son las principales consecuencias de esta nueva pandemia para los pacientes con obesidad mórbida (3,4).

La optimización de la atención sanitaria de otras patologías diferentes al COVID-19 se ha ido retomando de forma progresiva, intentando que la presencia del SARS-CoV-2 afecte en la menor medida posible la calidad de esta atención. El objetivo de esta revisión es conocer la situación actual de la obesidad y el COVID-19 a nivel mundial y las estrategias para poder continuar realizando la cirugía bariátrica de forma segura, haciendo frente a estas dos pandemias de forma simultánea.

SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

La pandemia de la obesidad

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la

Autor para la correspondencia

Antonio Torres
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lago s/n · 28040 Madrid
Tlf.: +34 659 433 886 | E-Mail: ajtorresgarcia@gmail.com

salud. Se clasifica según el índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado en metros. Un IMC entre 18,5 y 25 kg/m² se considera normal, un IMC de 25 a 30 kg/m² se considera sobrepeso y un IMC mayor de 30 kg/m² se considera obesidad (5).

La obesidad es un factor de riesgo para otras enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, además está relacionada con una menor expectativa de vida. (6). La obesidad no es sólo un problema a nivel individual sino a nivel socioeconómico, representando unos de los principales problemas de salud pública en la actualidad, y siendo considerada una epidemia en aumento en casi todos los países del mundo (2).

Un estudio que incluyó a 20 países de Europa, entre ellos España, evidenció una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en el año 2017 de 37,2% y 15,9%, respectivamente (7). En Estados Unidos la prevalencia de la obesidad en adultos en el año 2017 era de 42,4%, y las proyecciones indican que aumentará a 48,9% en el año 2030 (8,9). A nivel mundial, el número de mujeres adultas con obesidad aumentó de 69 millones en 1975 a 390 millones en 2016, y en los hombres aumentó de 31 millones en 1975 a 281 millones en 2016, con un total de 671 millones de adultos con obesidad (2); y si sumamos los adultos con sobrepeso la cifra alcanza los 2 billones de personas, aproximadamente el 30% de la población mundial (10).

El tratamiento de la obesidad se basa en una modificación del estilo de vida, principalmente a nivel nutricional y en la actividad física. La farmacoterapia y la cirugía bariátrica son herramientas adicionales que pueden ayudar a los pacientes a conseguir la pérdida de peso deseada (11). La cirugía bariátrica ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad, consiguiendo una adecuada pérdida de peso y además múltiples beneficios metabólicos con control de las comorbilidades asociadas a la obesidad (12). Está indicada en pacientes con IMC mayor o igual a 40 kg/m² o mayor o igual a 35 kg/m² con comorbilidades asociadas (13).

La pandemia del COVID-19

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como causa de neumonía en Wuhan, China. En marzo de 2020 la OMS declaró al COVID-19 como una pandemia (14). El virus causante del COVID-19 fue designado por el Grupo de Estudio de los Coronavirus como SARS-CoV-2 (15) y el receptor celular del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina (16). La transmisión principal es por contacto directo persona a persona (17), aunque en la actualidad se continúan estudiando diferentes mecanismos de transmisión viral.

A pesar de existir una gran variabilidad en la morbilidad y mortalidad a nivel mundial, se han reportado casos en todos los continentes. En España el número de casos confirmados es de 3.631.661 (18). Globalmente se han confirmado un total de 162.184.263

casos y 3.364.446 muertes por causa del virus, y en Europa un total de 53.565.774 casos (33%) y 1.121.477 (33%) de fallecidos (14). Sin embargo, estos datos están probablemente infraestimados ya que sólo una fracción de las infecciones son diagnosticadas y reportadas.

Los síntomas más frecuentes son la fiebre, tos, mialgias, cefalea y la disnea, siendo menos frecuentes la odinofagia, diarrea, náuseas y vómitos, ageusia o anosmia (19). Puede presentarse desde asintomática hasta causar una enfermedad grave con fallo respiratorio, shock y fracaso multiorgánico. Según un estudio publicado en abril de 2020 esta enfermedad grave ocurría en aproximadamente un 5% de los casos. Un 81% de los casos reportados se presentan como una enfermedad leve, sin neumonía o con neumonía leve, y un 14% de los casos reportados se presentan como una enfermedad severa, con disnea, hipoxemia y neumonía agresiva (1). Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, cardiovasculares y tromboembólicas. A lo largo del curso de la pandemia se ha reportado una disminución de los casos graves en diversos estudios (20,21). Se han identificado factores de riesgo para enfermedad severa y aumento de la mortalidad, entre ellos la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes, patología pulmonar, cáncer, enfermedad renal crónica, obesidad y consumo de tabaco (1,22).

El diagnóstico, aparte de la sospecha clínica y epidemiológica, se realiza más comúnmente con la detección del ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa (23).

En cuanto al tratamiento, todavía no está claro el manejo óptimo de estos pacientes. Existen terapias específicas para la COVID-19 que se han desarrollado desde el inicio de la pandemia con resultados beneficiosos como por ejemplo la dexametasona, el tocilizumab y el remdesivir, pero aún están en constante estudio y se recomienda incluir a los pacientes en ensayos clínicos (21).

Consecuencias de la pandemia para los pacientes con obesidad mórbida

Obesidad como factor pronóstico en pacientes con COVID-19

Se ha evidenciado una relación entre la obesidad mórbida y el riesgo de presentar COVID-19. Para empezar, varios factores de riesgo para COVID-19 son a su vez factores prevalentes en los pacientes con obesidad mórbida, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la apnea obstructiva del sueño y el déficit de vitamina D. (24,25). En todas las pandemias de influenza, incluyendo la gripe española y el virus de la influenza A (H1N1), la malnutrición y la obesidad se asociaron a mayor gravedad de la infección, mayor riesgo de complicaciones, y a una mayor mortalidad (26). Este patrón se vuelve a presentar con el COVID-19, evidenciándose un

mayor riesgo de presentar enfermedad grave en pacientes con obesidad mórbida.

Un estudio multicéntrico realizado en Estado Unidos evidenció que, después de la hipertensión, la obesidad fue la segunda comorbilidad más frecuente en pacientes hospitalizados por COVID-19. Y en los pacientes jóvenes, entre 19 y 49 años, la obesidad fue la comorbilidad principal, estando presente en el 59% de los pacientes; lo que sugiere que la obesidad puede ser un factor de riesgos importante en esta población (4). Un metanálisis que analizó 10 estudios con un total de 10.233 pacientes con COVID-19 evidenció una prevalencia de obesidad en el 33,9% de los pacientes; y estos pacientes presentaron mayor riesgo de eventos adversos como ingreso en unidad de cuidados intensivos, saturación de oxígeno menor de 90%, necesidad de ventilación mecánica, enfermedad severa o mortalidad intrahospitalaria (27).

Aparte de las comorbilidades asociadas; la inflamación crónica sistémica, las alteraciones metabólicas, el compromiso inmunológico, la alteración endotelial, el daño a las células madre mesenquimales y un tejido adiposo alterado, podrían ser mecanismos fisiopatológicos por los cuales los pacientes con obesidad son más propensos a presentar COVID-19 severo (28,29). El estudio de esta relación a nivel molecular podría ayudarnos a establecer estrategias terapéuticas apropiadas en estos pacientes (28).

Disminución de la actividad quirúrgica programada

Además del mayor riesgo de presentar enfermedad grave para estos pacientes, la pandemia trajo una consecuencia secundaria, pero con similar impacto, que ha sido la demora del tratamiento quirúrgico por la saturación de los servicios sanitarios. A nivel global se estimó que un 81,7% de las cirugías por patología benigna y un 37,7% de las cirugías por cáncer iban a ser canceladas o postpuestas tras el inicio de la pandemia (30).

Las diferentes sociedades científicas a nivel internacional realizaron recomendaciones de suspender la actividad quirúrgica electiva para contener y mitigar los efectos de la pandemia; y así ocurrió con la cirugía bariátrica y metabólica. La "International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders" (IFSO) publicó un artículo en abril de 2020 donde se recomendaba la suspensión de toda la actividad programada quirúrgica y endoscópica relacionada con la cirugía metabólica y bariátrica para minimizar el riesgo de contagio tanto de los pacientes como del personal sanitario, así como para reducir el uso de recursos materiales e infraestructura; se recomendó intervenir únicamente los pacientes con complicaciones postoperatorias que precisaran cirugía urgente (3).

Está claro que retrasar cualquier cirugía mayor programada no está exento de riesgos. Respecto a la cirugía bariátrica y metabólica una intervención tardía podría afectar los beneficios de la intervención por la progresión de la enfermedad, con aumento de peso y aparición de nuevas comorbi-

lidades o empeoramiento de las previas. Durante la pandemia, factores como el confinamiento y la falta de atención médica de patologías diferentes al COVID-19, pudieron favorecer al aumento de peso y al mal control de las comorbilidades en los pacientes con obesidad mórbida. Un estudio publicado en 2015 evidenció que el retraso de la cirugía bariátrica aumentaba la morbimortalidad asociada a la obesidad, especialmente por eventos cardiovasculares y cáncer, y que la mortalidad durante el tiempo que los pacientes estaban en lista de espera quirúrgica era de un 1,57% (31). Además, existe el impacto en la calidad de vida del paciente y a nivel socioeconómico, ya que muchos pacientes no pueden incorporarse a su actividad laboral por las limitaciones funcionales de la obesidad.

Durante las primeras "olas" de la pandemia, la actividad de Cirugía Bariátrica y Metabólica NO URGENTE quedó totalmente paralizada (100%) tanto en España como en el resto del mundo. Sólo eran atendidos aquellos pacientes que presentaron complicaciones derivadas de su Obesidad (accidentes cardiovasculares, fenómenos trombo-embólicos, etc....) o complicaciones de intervenciones quirúrgicas previas (hemorragias, perforaciones, obstrucción intestinal, etc....)

Período de transición. Reinicio de la actividad quirúrgica

Meses después del inicio de la pandemia, en algunos países se evidenció una cierta desaceleración en la tasa de contagios, pasando a un período de transición que permitía retomar la actividad quirúrgica de forma progresiva. Además de los beneficios demostrados hasta entonces de la cirugía bariátrica, se evidenció que los pacientes obesos mórbidos operados tenían una tasa similar de contagio y de enfermedad severa por COVID-19 similar a la población general (32,33), por lo cual estaba claro que debía reiniciarse la cirugía electiva en este grupo de pacientes.

El reinicio de la actividad quirúrgica fue variable en los diferentes países e incluso en cada unidad de cirugía bariátrica y metabólica, se publicaron múltiples artículos y guías con recomendaciones de diversas sociedades científicas, teniendo en cuenta la situación epidemiológica local y el riesgo de contagio, para realizar una cirugía bariátrica segura aprovechando al máximo los recursos. La Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad y Enfermedades Metabólicas (SECO) junto con otras sociedades científicas publicaron una serie de recomendaciones para el reinicio de la cirugía bariátrica y metabólica (34). Inicialmente se recomendaba darle prioridad a los pacientes que se beneficiasen de la cirugía bariátrica, pero con el menor riesgo quirúrgico posible, para evitar un mal resultado en caso de contagio, ya que se ha evidenciado que la infección por SARS-CoV-2 en el perioperatorio aumenta significativamente la morbimortalidad (35). Se recomendaba una selección rigurosa de los pacientes, bajo equipos multidisciplinares y con seguimiento estricto de protocolos y medidas de prevención.

Aproximadamente un año después de este periodo de transición, con mucha más literatura científica sobre la cual apoyarnos en cuanto al SARS-CoV-2 y su comportamiento, y con las expectativas puestas en una reducción de la tasa de contagio gracias a las vacunas existentes y las medidas de prevención; se han establecido recomendaciones actualizadas para poder continuar realizando una cirugía bariátrica segura durante la pandemia COVID-19.

Recomendaciones para realizar cirugía bariátrica durante la pandemia COVID-19

Los pacientes con obesidad mórbida son más vulnerables en el contexto de la pandemia por COVID-19, para afrontar estas dos pandemias. Los expertos y diferentes sociedades científicas han recomendado retomar la cirugía bariátrica de forma segura, teniendo en cuenta una serie de medidas perioperatorias que permiten minimizar los riesgos basándonos en la literatura publicada hasta ahora.

Antes de la intervención (36-42):

- Evaluar las circunstancias epidemiológicas locales, lo cual se recomienda hacer mensualmente.
- Entrenamiento adecuado y actualizado de todo el personal del circuito quirúrgico en relación con el diagnóstico precoz, manejo y prevención del COVID-19.
- Establecer circuitos limpios dentro de los centros hospitalarios, con screening frecuente del personal sanitario e identificación precoz de los casos.
- Los profesionales sanitarios con síntomas de SARS-CoV-2 deben aislarse durante 14 días y realizarse una PCR antes de reincorporarse a su lugar de trabajo.
- La cirugía debe realizarse en centros especializados y dentro de unidades multidisciplinarias. Algunos equipos recomiendan que la intervención se realice por cirujanos experimentados, sobre todo al inicio de la actividad programada.
- Selección adecuada de pacientes, siguiendo los mismos protocolos que antes de la pandemia para la indicación quirúrgica, así como para el tipo de procedimiento a realizar.
- Se recomienda pérdida de peso perioperatoria y control adecuado de las comorbilidades.
- Los pacientes con pocas reservas cardiopulmonares y aquellos que presenten más de dos comorbilidades no deben operarse en los primeros tres meses tras el reinicio de la actividad programada.
- La cirugía de revisión no debe retrasarse.

- La infección previa por COVID-19 no parece aumentar el riesgo de complicaciones tras cirugía bariátrica, sin embargo, se recomienda retrasar la cirugía al menos 7 semanas tras el diagnóstico, y en pacientes que persistan sintomáticos prolongar este tiempo si es necesario.
- El paciente debe firmar un consentimiento informado referente al riesgo de contagio del SARS-CoV-2 y de ser intervenido durante la pandemia.
- Priorizar la vacunación en los pacientes en lista de espera quirúrgica.
- Realizar un cribado clínico y epidemiológico 14 días antes de la cirugía y repetir 24-48 horas antes.
- Realizar una PCR 24-72 horas antes de la intervención. Esta debe realizarse en un área designada, donde se minimice el contacto con otros pacientes. En caso de PCR positiva se debe suspender la intervención.
- El tiempo de ingreso previo a la intervención debe ser el mínimo posible.

Durante la intervención (36,43):

- Se debe hacer cirugía mínimamente invasiva laparoscópica o robótica.
- Al realizar la programación del quirófano se recomienda disponer de un mayor tiempo quirúrgico que el habitual para cada procedimiento.
- Dentro del quirófano debe estar únicamente el personal necesario para llevar a cabo la intervención.
- No se ha demostrado si existe riesgo de contagio por los aerosoles generados durante la cirugía laparoscópica, sin embargo, se recomienda tomar todas las medidas preventivas disponibles. Debe haber un equipo adecuado de ventilación y filtración del aire en los quirófanos, así como evacuadores de humo con sistemas cerrados de filtración y succión. Se debe evitar la fuga de gas durante, y especialmente al final de la intervención.
- Debe asegurarse la disponibilidad de equipos de protección individual apropiados para todo el personal, estableciéndose protocolos específicos para su utilización.

Después de la intervención (36,38,44-46):

- En caso de fiebre o tos en el postoperatorio se debe realizar una PCR.
- Se recomienda alta precoz según programas de rehabilitación multimodal.

- Se recomienda aislamiento domiciliario con las personas con las cuales conviva habitualmente el paciente durante las primeras dos semanas postoperatorias.
- Preferentemente el seguimiento postoperatorio se hará por telemedicina. Intentar minimizar el número de visitas mediante una coordinación entre los miembros de las unidades multidisciplinarias.
- Los pacientes deben poder comunicarse de forma fácil y rápida con el equipo médico.
- Alertar a los pacientes de buscar atención médica inmediata en caso de síntomas inusuales.
- El seguimiento nutricional debe ser más exhaustivo que antes de la pandemia, ya que estos pacientes también están expuestos a los efectos del confinamiento, como los cambios en los hábitos dietéticos, sedentarismo, depresión o ansiedad, pudiendo resultar en una pérdida de peso inadecuada o reganancia de peso.
- La morbilidad postoperatoria por COVID-19 u otras causas debe ser estrictamente monitorizada.

En opinión de los autores, la gestión de la actividad quirúrgica bariátrica en España ha estado presidida por una gran improvisación y se ha limitado a tratar a aquellos pacientes con patología urgente, lo que ha conllevado un añadido estrés a las Urgencias hospitalarias, ya de por sí bastante exigidas.

En el futuro, deberían arbitrarse estrategias que mejoren la atención de los pacientes obesos, ante situaciones que vuelven a considerar a estos pacientes como “de segunda línea”, sin priorizar su atención.

CONCLUSIONES

La obesidad y el COVID-19 son consideradas pandemias en la actualidad. Los pacientes obesos presentan mayor riesgo de presentar infección por SARS-CoV-2, especialmente enfermedad severa, debido a múltiples mecanismos fisiopatológicos, siendo una población susceptible que precisa mayores estrategias preventivas.

La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para la obesidad, que debe ser realizado bajo protocolos estrictos para poder continuar haciendo frente a esta patología de forma segura durante la pandemia del COVID-19.

Sin embargo, seguimos precisando más estudios prospectivos a nivel global para entender las relaciones entre la obesidad y el SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
3. Yang W, Wang C, Shikora S, Kow L. Recommendations for Metabolic and Bariatric Surgery During the COVID-19 Pandemic from IFSO. *Obes Surg*. 2020;30(6):2071-2073. doi: 10.1007/s11695-020-04578-1. PMID: 32291701; PMCID: PMC7155392.
4. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 ;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251; PMCID: PMC7755063.
5. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
6. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
7. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018;28(2):295-300. doi: 10.1093/eurpub/ckx143. PMID: 29036436.
8. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450. doi: 10.1056/NEJMsa1909301. PMID: 31851800.
9. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(360):1-8. PMID: 32487284.
10. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055. PMID: 30721956; PMCID: PMC6363526.
11. Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am*. 2021;105(1):149-174. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.018. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33246516.

12. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 8;(8):CD003641. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4. PMID: 25105982.
13. Barenbaum SR, Saunders KH, Igel LI, Shukla AP, Aronne LJ. Obesity: When to consider surgery. *J Fam Pract.* 2018;67(10):614;616;618;620. PMID: 30422996.
14. World Health Organisation (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19. Webpage <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2021> [accessed May 2021].
15. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.
16. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
17. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.
18. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Enfermedad por COVID-19. Situación actual. Webpage <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm> [accessed May 2021].
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2. PMID: 32555134; PMCID: PMC7302472.
20. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Maaten BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med.* 2021;49(2):209-214. doi: 10.1097/CCM.0000000000004747. PMID: 33105150; PMCID: PMC7803441.
21. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, et al. Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *J Hosp Med.* 2021;16(2):90-92. doi: 10.12788/jhm.3552. PMID: 33147129.
22. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415. PMID: 32271368; PMCID: PMC7184372.
23. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(6):173. PMID: 32027631; PMCID: PMC7004396.
24. Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):640-648. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30157-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386567; PMCID: PMC7252156.
25. Carter SJ, Baranaukas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1176-1177. doi: 10.1002/oby.22838. Epub 2020 May 21. PMID: 32299148; PMCID: PMC7311254.
26. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):759-764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32249357; PMCID: PMC7130453.
27. Malik P, Patel U, Patel K, et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1188-1193. doi: 10.1002/jmv.26555. Epub 2020 Oct 7. PMID: 32975814; PMCID: PMC7537321.
28. Michalakakis K, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clin Obes.* 2021;11(1):e12420. doi: 10.1111/cob.12420. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33073512; PMCID: PMC7645965.
29. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5793. doi: 10.3390/ijms21165793. PMID: 32806722; PMCID: PMC7460849.
30. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg.* 2020;107(11):1440-1449. doi: 10.1002/bjs.11746. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32395848; PMCID: PMC7272903.
31. Lakoff JM, Ellsmere J, Ransom T. Cause of death in patients awaiting bariatric surgery. *Can J Surg.* 2015;58(1):15-8. doi: 10.1503/cjs.002914. PMID: 25427334; PMCID: PMC4309759.
32. Parmar C. Bariatric and Metabolic Surgery Can Prevent People with Obesity from COVID-19 Infection. *Obes Surg.* 2021;31(1):424-425. doi: 10.1007/s11695-020-04843-3. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671726; PMCID: PMC7363163.....
33. Uccelli M, Cesana GC, De Carli SM, et al. COVID-19 and Obesity: Is Bariatric Surgery Protective? Retrospective Analysis on 2145 Patients Undergone Bariatric-Metabolic Surgery from High Volume Center in Italy (Lombardy). *Obes Surg.* 2021;31(3):942-948. doi: 10.1007/s11695-020-05085-z. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33128218; PMCID: PMC7599117.

34. Sánchez Santos R, Garcia Ruiz de Gordejuela A, Breton Lesmes I, et al. Obesity and SARS-CoV-2: Considerations on bariatric surgery and recommendations for the start of surgical activity. *Cir Esp*. 2021;99(1):4-10. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.06.005. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32921419; PMCID: PMC7301111.
35. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X. Epub 2020 May 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jun 9; PMID: 32479829; PMCID: PMC7259900.
36. Pouwels S, Omar I, Aggarwal S, et al. The First Modified Delphi Consensus Statement for Resuming Bariatric and Metabolic Surgery in the COVID-19 Times. *Obes Surg*. 2021;31(1):451-456. doi: 10.1007/s11695-020-04883-9. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32740826; PMCID: PMC7395568.
37. Balibrea JM, Badia JM, Rubio Pérez I, et al. Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía Española*. Elsevier Editorial Ltda; 2020 Apr;:1-9.
38. Luigi Angrisani, Nesreen Khidir, Gerhard Prager, et al. How are We Going to Restart Elective Bariatric and Metabolic Surgery after the Peak of Covid-19 Pandemic? *Sur Res Rep*. 2020; 3(1):1-5.
39. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg*. 2021 Mar 24;znab101. doi: 10.1093/bjs/znab101. Epub ahead of print. PMID: 33761533; PMCID: PMC7995808.
40. COVIDSurg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*. 2020;107(9):1097-1103. doi: 10.1002/bjs.11646. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293715; PMCID: PMC7262310.
41. Nedelcu M, Marx L, Lutfi RE, et al. Bariatric surgery in patients with previous COVID-19 infection. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;S1550-7289(21)00185-4. doi: 10.1016/j.soard.2021.03.029. Epub ahead of print. PMID: 33952429; PMCID: PMC8024220.
42. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748-758. doi: 10.1111/anae.15458. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33690889.
43. Pasquier J, Villalta O, Sarria Lamorú S, Balagué C, Vilallonga R, Targarona EM. Are Smoke and Aerosols Generated During Laparoscopic Surgery a Biohazard? A Systematic Evidence-Based Review. *Surg Innov*. 2021 Feb 11;1553350621992309. doi: 10.1177/1553350621992309. Epub ahead of print. PMID: 33573518.
44. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(9):2065-83. doi: 10.1007/s00268-016-3492-3. PMID: 26943657.
45. Bashshur R, Doarn CR, Frenk JM, Kvedar JC, Woolliscroft JO. Telemedicine and the COVID-19 Pandemic, Lessons for the Future. *Telemed J E Health*. 2020;26(5):571-573. doi: 10.1089/tmj.2020.29040.rb. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32275485.
46. Athanasiadis DI, Hernandez E, Hilgendorf W, et al. How are bariatric patients coping during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic? Analysis of factors known to cause weight regain among postoperative bariatric patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(4):756-764. doi: 10.1016/j.soard.2020.11.021. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33390351; PMCID: PMC7699156.

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:

Lasses Martínez B, Dziakova J, Torres A. Cirugía bariátrica y metabólica en la pandemia Covid-19: estrategias frente a dos pandemias. *An RANM*. 2021;138(02): 150-156. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev05

REVISIÓN

ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE

UPDATE OF PANCREAS TRANSPLANTATION. EXPERIENCE OF THE HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE

Carlos Jiménez¹; Enrique Moreno²; Alejandro Manrique³; Alberto Marcacuzco³; Óscar Caso³; Iago Justo³

¹ Catedrático de Cirugía de la UCM. Académico correspondiente de la RANM. Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. H. Doce de Octubre.

² Catedrático Emérito de Cirugía de la UCM. Académico de número de la RANM.

³ Adjunto y Profesor Asociado de Cirugía. Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. H. Doce de Octubre.

Palabras clave:

Trasplante de páncreas;
Diabetes;
Complicaciones de la diabetes;
Tratamiento de la diabetes;
Nefropatía diabética.

Keywords:

Pancreas transplantation;
Diabetes;
Diabetes complications;
Treatment of diabetes;
Diabetic nephropathy.

Resumen

El trasplante de páncreas (TP) es considerado el único tratamiento que puede convertir a un paciente diabético en una situación de euglucemia sin necesidad de tratarlo con insulina o antidiabéticos orales. Desde el año 1966 hasta finales de 2016, en EE.UU. se realizaron más de 50.000 TP, mientras que en España se realizaron 1.730 en los últimos 10 años. En esta revisión se realizará una actualización del TP teniendo en cuenta los avances más recientes, añadiendo nuestra experiencia acumulada desde el inicio del programa en el año 1995.

Desde la realización del primer TP, en 1966, en el Hospital de la Universidad de Minnesota, se han producido mejoras significativas a lo largo del tiempo debido a los avances en técnica quirúrgica en donantes y receptores, cuidados perioperatorios de los pacientes e introducción de inmunosupresores más potentes con los que se ha conseguido reducir la tasa de rechazo por debajo del 20%. Aunque el TP es un tratamiento asociado a una alta morbilidad (trombosis del injerto, infecciones sistémicas e intraabdominales, fístulas anastomóticas, etc.), en la actualidad, los grupos de mayor experiencia han conseguido una supervivencia del paciente, a 3 años, del 93% y una supervivencia del injerto pancreático entre el 78-83%.

Asimismo, cuando la función pancreática pos-TP es normal, se consigue una mejora de la calidad de vida y de la mayoría de las complicaciones debidas a la diabetes, sin necesidad de tratar al paciente con antidiabéticos orales o insulina.

Abstract

Pancreas transplantation (PT) is considered as the only treatment that can convert a diabetic patient in a euglycemic state without the use of insulin or oral antidiabetic drugs. From 1996 to the end of 2016, more than 50,000 PT were performed in USA, and in Spain were performed 1.730 PT during the last 10 years. In this review we will perform an update of PT considering the introduction of several advances in the last years, adding our accumulated experience from the beginning of our program in the year 1995.

The first PT was carried out in the Hospital of the University of Minnesota, and from that date several significant improvements have been introduced along the time due to advances in surgical technique in pancreas donors and recipients, perioperative management of patients, and introduction of more potent immunosuppressors able to reduce the rejection rate under 20%. Although PT is a therapy associated with a higher morbidity (pancreas graft thrombosis, systemic and intraabdominal infections, anastomotic leakages, etc.), currently most of the PT teams have obtained a rate of 93% of patient survival at 3-years, and between 78% and 83% of graft survival at 3-years.

Additionally, the normal pancreas graft function is associated with an improvement of quality of life and most of complications related to diabetes, without the necessity to treat with antidiabetics drugs or insulin.

Autor para la correspondencia

Carlos Jiménez Romero.

Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales
H. Universitario Doce de Octubre. Ctra de Andalucía Km 5,4 · 28041 Madrid
Tlf.: +34 913 908 294 | E-Mail: carlos.jimenez@inforboe.es

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento y aislamiento de la insulina por Banting y Best, en 1922 (1), la administración en pacientes diabéticos los mantenía con vida, aunque el desarrollo de las complicaciones evolutivas de la enfermedad (nefropatía, neuropatía, retinopatía, enfermedad cardiovascular, infecciones, etc.) constituían las causas más frecuentes de morbi-mortalidad.

Después de una fase experimental, en el hospital de la Universidad de Minnesota, el primer trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS) en humanos fue realizado, en dicho centro, en 1966, por W. Kelly y R. Lillehei (2). Con el trasplante de páncreas (TP), los pacientes recuperaban la euglucemia. Inicialmente, los resultados eran desalentadores debido a la pérdida de la función pancreática por rechazo y la mortalidad fundamentalmente debida a complicaciones infecciosas. No obstante, este procedimiento quirúrgico se fue extendiendo a otros centros, con la consiguiente mejora de la técnica quirúrgica, introducción de inmunosupresores más potentes y manejo perioperatorio de los pacientes, todo lo cual ha contribuido a una significativa mejora de los resultados. En España, el primer trasplante de páncreas con éxito se realizó en Barcelona, en 1983, y en Madrid, en el año 1995, en el H. Doce de Octubre. Desde el año 1966 hasta diciembre de 2016, se han realizado más de 50.000 TP en todo el mundo (3),

mientras en España, en los últimos 10 años, se ha alcanzado la cifra de 1.730 TP (4). No obstante, en los últimos años se ha observado un descenso del TP tanto en España (4) como en EE.UU. debido a la peor calidad de los injertos pancreáticos (obesidad y de mayor edad), mejor manejo de los pacientes diabéticos y no envío de éstos desde las consultas de endocrinología a las de TP (5).

TIPOS DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las opciones de TP son las siguientes: 1) TPRS; 2) Trasplante de páncreas aislado (TPA); y 3) Trasplante de páncreas después del renal (TPDR).

El TPRS es el más frecuentemente realizado, siendo raramente efectuado en España el TPA. Las indicaciones varían poco entre los diferentes equipos de trasplante, exponiéndose, en la Tabla 1, las establecidas en nuestro protocolo.

El mejor momento para realizar un TP es antes de la aparición de las complicaciones. Sin embargo, debido a la dificultad en predecir cuándo van a aparecer éstas, en la mayoría de los casos el TP se hace en una fase evolutiva avanzada, con la presencia casi constante de nefropatía, retinopatía y neuropatía (triopatía). Debido a las consecuencias irreversi-

Tabla 1. Indicaciones del trasplante pancreático

1. Trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS):

- Diabetes tipo 1 ó 2, con nefropatía terminal (en diálisis) o preterminal (aclár. de creatinina <40 ml/min), con neuropatía y/o retinopatía.

2. Trasplante de páncreas aislado (TPA):

- Diabetes tipo 1 de más de 10 años de evolución o comienzo antes de los 35 años.
- Nefropatía diabética (proteinuria entre 150 mg-3 g/d y aclár. de creatinina \geq 60 ml/min.
- Neuropatía autonómica gastrointestinal o cardiovascular.
- Diabetes lábil o fallo de la insulino-terapia (hospitalización >90 días por difícil control glucémico), \geq 6 episodios/mes de hipoglucemia que requieran tratamiento urgente.

- Hipoglucemia inexplicada (\geq 4 episodios).

3. Trasplante de páncreas después del renal (TPDR):

- Pacientes con trasplante renal previo con pocos o ningún episodio de rechazo.
- Glucemia inestable con requerimientos variables de insulina y tendencia al desarrollo de complicaciones de la diabetes.

bles de la diabetes, se debe intentar hacer el TPRS en la fase evolutiva de prediálisis, algo que rara vez sucede en nuestra experiencia. Cuando el aclaramiento de creatinina es >60-70 ml/min se realiza el TPA, mientras que en pacientes con aclaramiento de creatinina <40 ml/min se realiza un TPRS. La mayoría de los trasplantes de páncreas se realizan con injerto renal y pancreático de donantes de muerte encefálica, y en algunos centros, sobre todo americanos, se realiza también con cierta frecuencia un trasplante renal de donante vivo y posteriormente un TP procedente de un donante cadáver.

De forma general, se establece un límite de edad del receptor entre 18-60 años, aunque lo fundamental es la edad biológica. En realidad, lo que marca una contraindicación para el TP suele ser la morbilidad cardiovascular (cardiopatía y ateromatosis ílio-femoral) desarrollada por el paciente durante muchos años por el efecto de la diabetes y nefropatía (Tabla 2). Los resultados en la serie de

la Universidad de Wisconsin (6) en cuanto al TP en pacientes >50 años frente a <50 años han sido similares en términos de supervivencia del paciente y del injerto, aunque la morbilidad cardiovascular fue mayor en los pacientes >50 años.

Sin embargo, si nos atenemos a la serie multicéntrica norteamericana de la United Network for Organ Sharing (UNOS), de 3.440 TP en >50 años, se aprecia una menor supervivencia del paciente y del injerto frente a los pacientes de menor edad (7).

El TP en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) no está totalmente aceptado, ya que en los pocos trasplantes realizados con esta patología se ha obtenido una alta tasa de complicaciones y fallo del injerto (8).

Cuando la nefropatía diabética se asocia a una insuficiencia terminal de otro órgano, se puede realizar un TP siempre que se haga de forma simultánea con los órganos en situación terminal.

Tabla 2. Contraindicaciones del trasplante pancreático

1. Absolutas:

- Gangrena periférica progresiva
- Infecciones activas
- Enfermedad tumoral, excepto resección 5 años antes, sin recidiva
- Enfermedad neuropsiquiátrica grave
- Drogadicción

2. Relativas:

- Edad mayor de 60 años
- Ateromatosis ílio-femoral avanzada
- Insuficiencia cardíaca terminal (*)
- Coronariopatía grave intratable (*)
- Insuficiencia respiratoria crónica terminal (*)
- Insuficiencia hepática terminal (*)
- Neuropatía periférica incapacitante

(*): Trasplante pancreático si antes se ha realizado el trasplante de estos órganos

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE

Las complicaciones cardíacas e infecciosas son las más frecuentes después del TP. Durante el estudio pre-trasplante es importante descartar la enfermedad coronaria, asintomática en el 30% de los pacientes diabéticos tipo 1 con fallo renal terminal, los cuales suelen presentar estenosis coronaria (9). La primera

prueba diagnóstica para descartar una lesión coronaria isquémica es una ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina, aunque otros autores son partidarios de realizar directamente una coronariografía en pacientes mayores de 45 años. (10). Un angio-TAC aorto-iliaco se realiza a todos los candidatos a TP, por la importancia de descartar ateromatosis en arterias ilíacas que es la zona donde se implantan los injertos renal (fosa ilíaca izquierda) y pancreático (fosa ilíaca derecha) (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de los candidatos a trasplante de páncreas

1. <i>Historia clínica.</i> Aportada por el cirujano, nefrólogo y endocrinólogo.
2. <i>Exploración física general.</i> Valoración del estado nutricional (obesidad).
3. <i>Exploración oftalmológica.</i> Agudeza visual, fondo de ojo, índice de refracción, angiografía con fluoresceína, fotografía de la retina y gradación de la retinopatía.
4. <i>Exploración neurológica.</i> Estudio de conducción nerviosa y electromiograma.
5. <i>Exploración cardiológica.</i> Neuropatía vegetativa, ECG, ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina y coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica.
6. <i>Exploración vascular periférica.</i> Examen de miembros (pulsos y doppler o arteriografía si presenta indicación) y carótidas si existe clínica.
7. <i>Exploración digestiva.</i> Valoración de la neuropatía vegetativa (clínica y vaciamiento gástrico isotópico) y endoscopia alta si sintomatología.
8. <i>Ecografía abdominal</i> para descartar patología litiásica biliar.
9. <i>Angio-TAC aorto-iliaco con reconstrucción coronal.</i> Detección de posibles placas de ateroma en las arterias ilíacas (contraindicación de TP en casos avanzados).
10. <i>Mamografía</i> en mujeres mayores de 35 años.
11. <i>Evaluación psiquiátrica</i> si presenta síntomas.
12. <i>Pruebas de laboratorio:</i>
– Anticuerpos anti-insulina y anti-isletos, glucemia, péptido C y hemoglobina glicosilada.
– Análisis sistemático de sangre y estudio de coagulación.
– Electrolitos, creatinina, amilasa, lipasa, lípidos, proteinograma y gasometría arterial.
– Análisis de orina (24 horas): cultivo, amilasuria, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
– Hemocultivos.
– Serología: hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, prueba serológica de sífilis.
– Estudios de histocompatibilidad: grupo ABO, Rh, tipaje HLA (antigens leukocyte human), anticuerpos citotóxicos anti-HLA y crossmatch.
13. <i>Valoración del riesgo anestésico</i> (American Society Anesthesiologists).

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y EXCLUSIÓN DE INJERTOS PANCREÁTICOS

Nuestros criterios de aceptación del injerto pancreático siguen básicamente los de la mayoría de los centros de TP (Tabla 4). Los injertos de donantes >45 años se deben aceptar con ciertas precauciones, haciendo una valoración metódica, ya que la mayoría de éstos suelen fallecer por enfermedad cerebrovascular, lo cual implica afectación ateromatosa generalizada que también incluye alteración vascular del injerto pancreático; habiéndose establecido una serie de factores de buen funcionamiento del injerto pancreático, como el índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m², sexo femenino, causa traumática del fallecimiento, estabilidad hemodinámica y corta estancia hospitalaria (11, 12). Casi la mitad de los donantes de páncreas presentan glucemias >200 mg/dl, debido a la administración de sueros glucosados y corticoides. Para descartar la presencia de una diabetes, se administran sueros sin glucosa y se repite la glucemia una hora después.

Tabla 4. Criterios de aceptación de donantes de páncreas

Edad: 8- 50 años (preferencia: < 40-45 años)

Peso: >28 kg

Ausencia de:

- Diabetes tipo 1 del donante y en familiares de primer grado.
- Pancreatitis, traumatismo o intervención previa y alcoholismo.
- Esplenectomía (riesgo de trombosis venosa), contaminación abdominal.
- Enfermedad tumoral, salvo en la piel y cerebro.
- Infecciones: sepsis, tuberculosis, hepatitis, HIV, etc.
- Drogadicción i.v.

Evaluación macroscópica del injerto:

- No edema.
- No calcificaciones.
- No esteatosis.
- Color y consistencia normales

TÉCNICA DE EXTRACCIÓN DEL INJERTO Y PREPARACIÓN EN BANCO

La extracción del bloque duodeno-pancreático es la técnica utilizada para el TP. Después de realizar una laparotomía cruciforme, se efectúan las siguientes maniobras: movilización del duodeno y cabeza del páncreas, sección del ligamento gastrocólico, disección y sección con grapadora de la primera porción duodenal (a 1 cm del píloro y previo lavado de la luz duodenal con solución antibiótica y antifúngica), ligadura y sección del colédoco suprapancreático, ligadura y sección de la arteria gastroduodenal por encima del duodeno, disección de la arteria esplénica, disección, ligadura y sección de los vasos coronarios, disección de la aorta supraceliaca, sección con grapadora del primer asa yeyunal y disección del bazo y cola-cuerpo del páncreas (Figuras 1a). Se canulan la aorta infrarrenal y una rama de la vena mesentérica superior (VMS), y se procede a la heparinización sistémica (3 mg/kg). Se liga la aorta por debajo de la cánula y por encima del tronco celiaco y se inicia la perfusión, a través de la cánula dentro de la aorta infrarrenal, con solución de preservación de Celsior (un total de 2 litros por la aorta, pero solo 1,2 litros para perfundir el páncreas, y 2 litros de solución a través de la VMS). La vena porta se secciona a 1,5 cm de la VMS. Al final se secciona la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior (AMS) en sus orígenes respectivos, extrayéndose el injerto duodeno-pancreático que se coloca sumergido en una bolsa con solución de preservación a 4° C, rodeado de otra bolsa de hielo picado, donde permanecerá hasta su preparación en banco. En la cirugía de banco se realiza la esplenectomía, cierre de los extremos duodenales y las anastomosis arteriales. Así, se obtiene un injerto arterial en Y invertida de donante compuesto por la arteria ilíaca común (AIC) y sus ramas, externa (AIE) e interna (AII). La AIE se anastomosa con la AMS y la AII con la arteria esplénica (Figura 1b) (13).

TÉCNICA DEL IMPLANTE PANCREÁTICO

Se describen las técnicas de implante del injerto más habituales. En el receptor se realiza una laparotomía media infraumbilical con ampliación supraumbilical de 4-5 cm. Se disecciona el ciego y colon ascendente, creando un lecho donde se situará más adelante el injerto pancreático. Se disecan 4-5 cm de la vena infrarrenal distal y 3-4 cm de la vena ilíaca común derecha proximal. Asimismo, se disecan también la AIC, AIE y AII. Si la intención es efectuar una derivación duodeno-vesical (hoy en día rara vez utilizada), se liberará la vejiga mediante sección de los ligamentos peritoneales y umbilical medio y disección de la cara vesical anterior. La primera anastomosis vascular es la de la vena porta del injerto con la vena cava abdominal distal del receptor, en posición término-lateral. A continuación, se anastomosa la rama vertical del injerto en Y invertida del donante (interpuesto en el banco) con la AIC o AIE del receptor, en posición término-lateral. Seguidamente, se procede a perfundir el injerto pancreático (primero, la vena y después, la arteria).

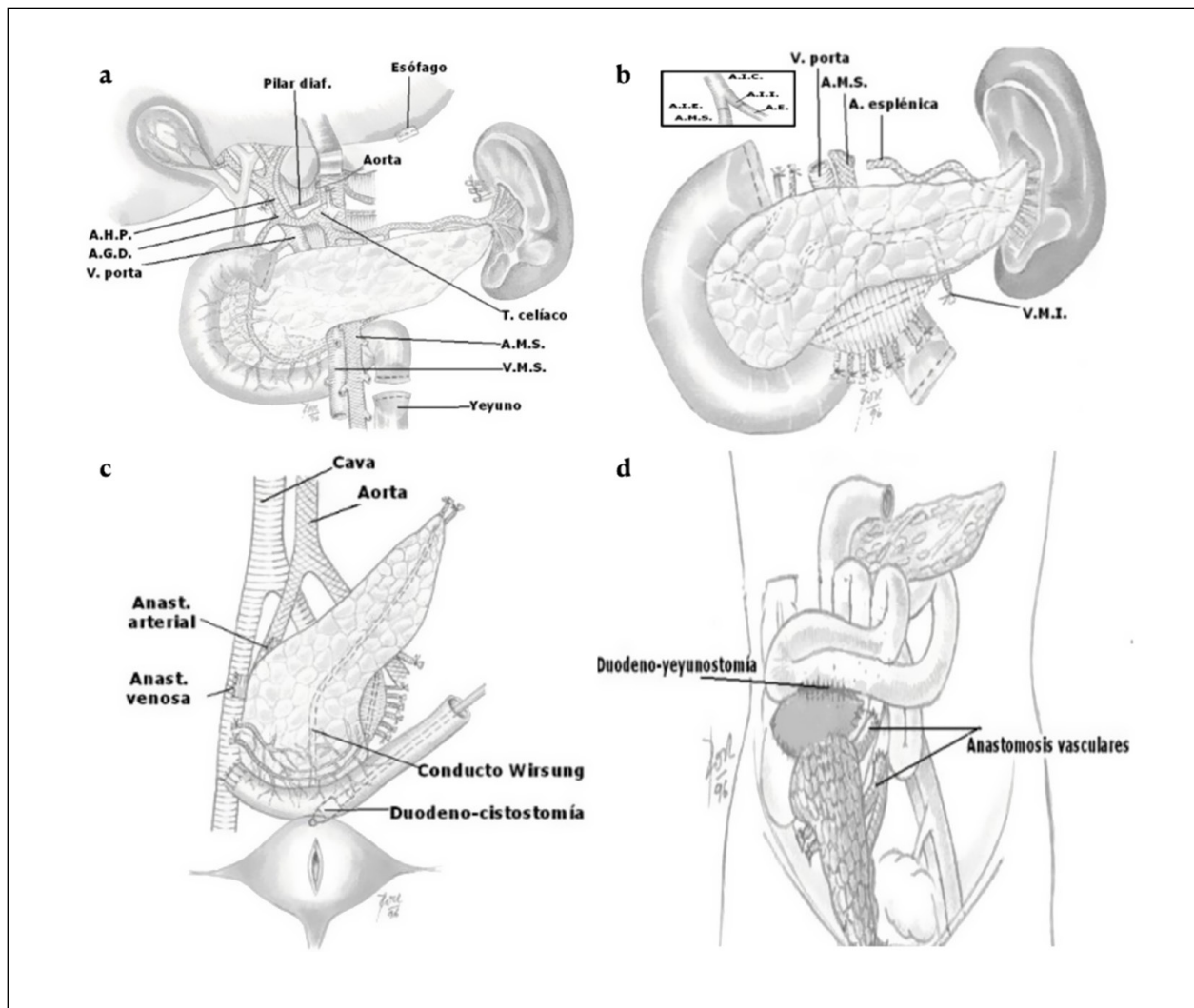


Figura 1. (a) Extracción del injerto duodeno-pancreático: disección vascular y sección del duodeno, a 1 cm del píloro, y primera asa yeyunal. (b) Injerto duodeno-pancreático extraído para preparación en banco, donde se realiza esplenectomía y reconstrucción vascular (interposición de un injerto arterial en Y invertida), con sutura entre la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria iliaca externa (AIE) y sutura entre la arteria esplénica (AE) y la arteria iliaca interna. (c) Implante del injerto pancreático: anastomosis porto-iliaca (porto-cava usada actualmente), anastomosis arterial entre la arteria iliaca común (AIC) del injerto en Y y la AIC del receptor, y anastomosis duodeno-vesical. (d) Derivación duodeno-yeyunal cuando la cabeza del páncreas está en posición cefálica (cuando la cabeza del páncreas está en posición caudal, la derivación es duodeno-ileal).

Las técnicas de derivación de la secreción pancreática más aceptadas son la duodeno-cistostomía (anastomosis entre el duodeno del injerto con la vejiga del receptor, actualmente menos realizada) (Figura 1c), y la duodeno-enterostomía latero-lateral (anastomosis del duodeno del injerto con el yeyuno del receptor cuando el páncreas se coloca en posición craneal (Figura 1d) y con el íleon cuando se coloca en posición caudal) (13), y la más recientemente introducida, la duodeno-duodenostomía (anastomosis latero-lateral entre el duodeno del injerto y la tercera porción duodenal del receptor).

Con esta última técnica es fácil realizar una endoscopia y biopsia duodenal en casos de sospecha de rechazo, aunque no está exenta de complicaciones (hemorragia, fístula, estenosis, etc.) (14).

La duodeno-cistostomía se ha dejado de utilizar por ser menos fisiológica que la derivación intestinal y por presentar el paciente acidosis metabólica provocada por la pérdida de bicarbonato por la orina y complicaciones urológicas y pancreatitis del injerto por reflujo. La anastomosis del injerto pancreático-duodenal con el íleon terminal se realiza a unos 100 cm de la unión íleo-cecal. Después del TP se efectúa el trasplante renal si el trasplante pancreático-renal es la indicación. Existen pacientes límites para el TP debido a la ateromatosis extensa en las arterias ilíacas comunes o externas, sitio donde se van a hacer las anastomosis arteriales del injerto pancreático y renal. En casos de gran complejidad será necesario realizar una endarterectomía e incluso una resección de un segmento arterial que se sustituye por un injerto arterial del donante o por una prótesis (15).

CUIDADOS PERIOPERATORIOS Y MONITORIZACIÓN DEL INJERTO

Durante la inducción anestésica se efectúa la profilaxis antibiótica con vancomicina y ceftazidima, y en el postoperatorio de la infección fúngica con fluconazol y del citomegalovirus (CMV) con valganciclovir y las del *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol. Después de la perfusión del injerto pancreático se realizan determinaciones periódicas de glucemia, pudiendo encontrarse el paciente euglucémico antes de salir de quirófano sin necesidad de aporte de insulina. Si se ha realizado un TPRS, después de completar la anastomosis arterial, es conveniente aumentar el flujo renal para mejorar la diuresis mediante la administración de manitol, furosemida y dopamina. Después de finalizar el trasplante, el paciente pasa a reanimación donde es controlado analíticamente y evitando la hipotensión que se asocia a un mayor riesgo de trombosis del injerto (16). La trombosis del injerto pancreático es la causa no inmunológica más frecuente de pérdida del injerto (entre el 3,1-17% de los casos) (17), siendo la etiología multifactorial. Así, actualmente no hay un protocolo estándar seguro para prevenir esta complicación que se presenta con una incidencia alrededor del 7% con una pérdida del injerto en el 83,3% de los casos (18). Como medida preventiva de esta complicación se ha utilizado heparina i.v. a bajas dosis (300-500 U/hora) (19) o heparina de bajo peso molecular (0,4 mg/día) (20). Se ha observado una tendencia a una menor tasa de trombosis del injerto con la utilización profiláctica de heparina i.v. a bajas dosis asociada a 325 mg/día de aspirina (19, 20). En la actualidad nuestra profilaxis consiste en la administración de enoxaparina (4.000 UI/día) a las 24 horas del TP, añadiendo 100 mg/día de ácido acetilsalicílico a los 5 días del TP.

Para monitorizar el injerto pancreático se hacen determinaciones periódicas en sangre de glucosa, amilasa y creatinina (en TPRS), así como un ecodoppler al día siguiente del TP para valorar los flujos venosos y arteriales de los injertos pancreático y renal. Si el páncreas trasplantado tiene una función normal, la cifra de glucemia será menor de 200 mg/dl sin necesidad de aporte de insulina. La presencia de hiperglucemia con necesidad de administración de insulina, después de un periodo previo de normoglucemia, indica un mal funcionamiento del injerto que puede deberse a una trombosis del injerto, rechazo, disfunción, pancreatitis, lesión de preservación, etc.

La hiperamilasemia precoz puede reflejar una lesión de preservación o una pancreatitis transitoria, y con niveles más elevados una trombosis venosa del injerto, fístula anastomótica o pancreatitis. En los casos de trombosis arterial se suele observar un descenso de la cifra de amilasa.

Cuando se efectúa una derivación duodeno-vesical de la secreción exocrina del páncreas, la valoración del injerto se realiza por la determinación de la cifra de amilasa en orina de 24 horas. Si la amilasa en orina desciende en más de un 25% puede indicar un rechazo, pancreatitis o trombosis. Durante el seguimiento, en

consulta se miden además los niveles de péptido C, insulina y hemoglobina glicosilada, creatinina en sangre y filtrado glomerular (en TPRS). Para evaluar la vascularización del injerto pancreático o detectar eventuales complicaciones se utilizan el angio-TAC o TAC abdominal.

Según el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), la tasa media de rechazo en TP es del 13%, con menor incidencia en TPRS que en TPDR y en TPA (21). Aunque esta tasa es baja si la comparamos con la superior al 70% en la era de la ciclosporina como inmunosupresor de base, en la actualidad en casi todos los grupos de TP se sigue utilizando la inducción con anticuerpos (timoglobulina, basiliximab) durante 7-12 días y mantenimiento con tacrolimus (dosis para mantener niveles entre 10-15 hasta el 6º mes y después entre 5-10 ng/ml), micofenolato mofetilo (500-1.000 mg/12 h) y corticoides, con tendencia a retirar estos últimos a los 3-6 meses del TP. La terapia de inducción parece estar más justificada en el TPA, asociado a mayor tasa de rechazo y dificultad diagnóstica de éste.

COMPLICACIONES POS-TRASPLANTE

A pesar de los avances en la preservación de órganos, técnica quirúrgica (extracción e implante del páncreas), fármacos inmunosupresores más potentes, profilaxis antiinfecciosa y técnicas diagnósticas más sofisticadas, las complicaciones quirúrgicas y los fallos técnicos continúan siendo un problema grave después del TP, con frecuencia asociados a la pérdida del injerto y, a veces, al fallecimiento del enfermo. Las complicaciones postrasplante se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Complicaciones postrasplante de páncreas

- | |
|--|
| – Trombosis del injerto. |
| – Fístulas del injerto pancreático-duodenal. |
| – Pancreatitis del injerto y pseudoquiste de páncreas. |
| – Hemorragia intraabdominal. |
| – Pseudoaneurisma. |
| – Fístula arteriovenosa. |
| – Complicaciones urológicas. |
| – Infecciones. |
| – Rechazo agudo o crónico. |

Los fallos o complicaciones técnicas (trombosis venosa o arterial, pancreatitis, infecciones intraabdominales, fístulas anastomóticas, hemorragia del injerto) y el rechazo agudo o crónico son las principales causas de la pérdida de los injertos pancreáticos. En una serie de 937 TP la tasa de pérdida del injerto por complicaciones técnicas fue del 13,1% (123 injertos): trombosis (52%), pancreatitis (20,3%), infecciones (18,7%), fístulas (6,5%) y hemorragia intraabdominal (2,4%) (22). Aunque se denominan complicaciones o fallos técnicos, esto no implica errores de técnica, sino que son consecuencia de la eventual presencia de factores de riesgo relacionados con el donante o con el receptor. La edad del donante mayor de 40 años y la obesidad del receptor son factores de riesgo de complicaciones quirúrgicas (trombosis, infección intraabdominal, fístulas anastomóticas, pancreatitis aguda grave). Después de un trasplante de páncreas, entre el 31-32% de los enfermos van a precisar al menos una relaparotomía por complicaciones abdominales (19,23,24). La necesidad de una relaparotomía se asocia a una supervivencia al año significativamente menor del paciente y del injerto (25).

La trombosis del injerto pancreático presenta una incidencia global entre 10-35% y supone el 52% dentro de las causas técnicas de la pérdida del injerto (19). La presencia de esta complicación añade una morbilidad considerable al TP e incluso mortalidad si ocurre en el postoperatorio inmediato y no se realiza una trasplantectomía inmediata. La trombosis precoz ocurre

dentro de la primera semana y supone el 70% de los casos, relacionándose con la situación de bajo flujo del injerto, edema pancreático, alteración de la microcirculación e hipercoagulabilidad local y sistémica (16), mientras que la trombosis tardía es más rara y se asocia con mayor frecuencia al rechazo crónico. La incidencia de la trombosis oscila entre el 8,8% y el 35%, siendo múltiples los factores de riesgo (16,18,26-28) que se muestran en la Tabla 6. El cuadro clínico de esta complicación es de dolor de rápida instauración en fosa ilíaca derecha, hemoperitoneo, leucocitosis e hiperglucemia que precisa insulina. Después de la confirmación con ecodoppler o TAC se puede intentar una trombectomía o trombólisis en la fase precoz o en casos de trombosis parcial, pero prácticamente el tratamiento en cerca del 90% de los casos es la resección del injerto por la gravedad de la complicación.

La incidencia de fístulas entre la anastomosis del duodeno del injerto con el intestino delgado del receptor es del 4-10% con una pérdida asociada del injerto en el 67% de los casos (29), y los factores de riesgo son la isquemia, edema, tensión anastomótica, infección peri-injerto e inmunosupresión. Si la fístula está circunscrita, se realiza una sutura, mientras que si hay una peritonitis se recurre a una trasplantectomía por la gravedad de esta complicación.

Como factores de riesgo de la pancreatitis del injerto se han subrayado la obesidad, inestabilidad hemodinámica y el uso de vasopresores en el donante, perfusión excesiva y a gran presión del injerto, alteración de la microcirculación o isquemia del injerto durante el proceso de preservación y pos-reperfusión y bloqueo de conducto de Wirsung (30,31). La pancreatitis aguda por reflujo de orina en los pacientes con derivación duodeno-vesical se resuelve mediante la reconversión a una derivación duodeno-enterica (32).

La hemorragia intraabdominal es la causa de relaparotomía entre el 2-8% de los pacientes trasplantados (19,23) y se correlaciona con la heparinización con dosis bajas para prevenir la trombosis del injerto (19).

Las complicaciones urológicas (pancreatitis por reflujo de orina, infecciones, hematuria, cistitis, uretritis, etc.) están relacionadas con el TP cuando se realiza una derivación duodeno-vesical (32,33).

La infección es una importante causa de morbimortalidad después del TP con un aumento del coste del proceso y un impacto negativo en la supervivencia del paciente y del injerto (34). El riesgo de infección es directamente proporcional a la intensidad y tipo de inmunosupresión (mayor con anticuerpos mono o policlonales) y la duración de ésta. Los gérmenes más frecuentes son las bacterias gram positivas y negativas, hongos (*Candida spp.*, y más raro el *Aspergillus spp.*), virus o la combinación de éstos. Las infecciones bacterianas representan el 33% de las infecciones graves (35) y son frecuentes durante el primer mes

Tabla 6. Factores de riesgo de trombosis del injerto

• Donantes varones.
• Obesidad (IMC >30) del donante y receptor.
• Accidente cerebrovascular no traumático del donante.
• Donante en asistolia controlada
• No diálisis pre-trasplante.
• PRA (panel reactive antibodies) >20%.
• Hipercoagulabilidad (déficit de proteína C o S, Ac. antifosfolípido).
• Tiempo de isquemia fría >11,5 h.
• Implante del injerto en fosa ilíaca izquierda.
• Derivación duodeno-enterica.
• Derivación venosa porto-ilíaca.
• Pancreatitis pos-reperfusión del injerto
• Hipotensión intra o posoperatoria (TAS <90 mmHg).
• Rechazo agudo.

postrasplante, localizándose preferentemente en el tracto urinario, área intraabdominal, pulmón y sangre (bacteriemias). Los factores de riesgo de bacteriemia son la cateterización vascular prolongada, infección urinaria, neumonía, infección intraabdominal, leucopenia y tratamiento antirechazo. En nuestra serie la incidencia de infecciones fúngicas ha sido del 28% (la mayoría por *Candida spp* y 2 casos de *Mucor*), detectándose como factores de riesgo la enfermedad arterial periférica, tiempo prolongado de isquemia del injerto y transfusión sanguínea importante. La infección fúngica ha sido un factor de riesgo independiente de disfunción grave del injerto (34). La infección por *Mucor*, aunque rara, es grave y típica en inmunodeprimidos y diabéticos, pudiendo causar una infección rinocerebral, pulmonar, de la piel o diseminada, tratándose con anfotericina B y drenaje quirúrgico (36). Nuestra incidencia de infección por CMV es del 17%, habiendo observado un descenso de esta infección cuando se ha realizado profilaxis universal con ganciclovir o valganciclovir (34). La diálisis peritoneal previa al TP no ha influido significativamente sobre el desarrollo de infecciones intraabdominales o supervivencia del paciente o de los injertos pancreático o renal (37). Sin embargo, la derivación de la secreción exocrina a la vejiga sí ha supuesto una incidencia más alta de infección grave, en comparación con la derivación al intestino (34).

Desde la sustitución de la ciclosporina por el tacrolimus+micofenolato mofetilo y utilización de anticuerpos (basiliximab, timoglobulina o alemtuzumab), la tasa de rechazo descendió desde el 76% hasta el 35%, según la experiencia de Wisconsin (38). En los recientes datos de TP del registro americano (21), la tasa global de rechazo agudo ha descendido hasta el 13%, siendo menor en el TPRS que en TPDR y en TPA. Los marcadores de rechazo que se utilizan son los exocrinos (amilasa, lipasa y tripsinógeno anodal) y endocrinos (glucosa y creatinina) que se pueden determinar en sangre (derivación vesical o entérica) y en orina (solo en derivación vesical). No obstante, ninguno de estos marcadores tiene especificidad o sensibilidad del 100%. La glucemia elevada es un marcador muy específico de rechazo (90-95%), aunque tardío, ya que cuando la glucemia es >300 mg/dl, la función endocrina sólo se recupera en el 2% de los casos. La actividad de amilasa en orina sólo se determina cuando se hace una derivación duodeno-vesical, sospechándose un rechazo cuando dicha actividad desciende >25%. El rechazo agudo se confirma mediante biopsia percutánea del páncreas o del duodeno (cistoscopia en derivación duodeno-vesical o endoscopia digestiva alta en derivación duodeno-duodenal). El rechazo agudo leve o moderado se trata aumentando la dosis de corticoides, tacrolimus o micofenolato mofetilo, mientras que el grave se trata con anticuerpos antilinfocitarios. En el rechazo crónico existe proliferación fibrosa de la íntima, estrechamiento luminal, isquemia y fibrosis del páncreas con pérdida completa de la función pancreática, lo que hace que no exista tratamiento eficaz.

La no función del injerto se define por la necesidad de insulina o antidiabéticos orales para poder mantener

la glucemia, mientras que la recurrencia de la diabetes se define por el requerimiento de insulina y pérdida grave del péptido C en ausencia de rechazo, hecho que se presenta con una incidencia del 7,6% según una serie reciente. No obstante, a veces coexisten la diabetes y el rechazo (39).

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO PANCREÁTICO

Según el registro americano de trasplante, durante el periodo del año 2001 hasta el 2016, la supervivencia, a 3 años, del paciente con TPRS era del 93%, mientras que la del injerto pancreático era del 80% y la del riñón del 89%. En TPDR, la supervivencia del páncreas a 3 años era del 70% y en TPA era del 65% (3). En la experiencia del Doce de Octubre, de 175 pacientes con TPRS, la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue de 95,4%, 93% y 92,4%, respectivamente, y la del injerto fue de 81,6%, 77,9% y 72,3%, respectivamente (28). Cuando en un paciente con nefropatía diabética se realiza sólo un trasplante renal la mortalidad a 10 y 20 años es un 20-30 mayor que cuando se hace un TPRS (40), lo que indica la conveniencia de realizar un TPRS.

EFFECTOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS SOBRE LA DIABETES Y CALIDAD DE VIDA

El TP funcionante previene o reduce la nefropatía (41), mejora la polineuropatía periférica y autonómica (cardíaca, digestiva) (42) y mejora la enfermedad cardio-cerebro-vascular (43), aumenta el colesterol HDL y disminuye el colesterol LDL y la tensión arterial (44). Asimismo, la retinopatía se estabiliza o mejora a los 3 años del trasplante entre el 63% y 73% de los pacientes (45,46).

En estudios sobre calidad de vida, se ha observado una mejoría en varios parámetros comparados antes y después del TPRS: satisfacción, vitalidad, dolor corporal, funciones sociales, estado de salud mental, preocupación por la diabetes, y calidad de vida global (47,48). En los casos de embarazo en TP, éste llega a término con éxito en el 93,8% de las pacientes, con resultados similares a las trasplantadas sólo de riñón (49).

CONCLUSIONES

El TP con función normal restablece la glucemia normal en el paciente diabético, consiguiéndose una supervivencia del paciente del 93% y del injerto entre el 78-83% a 3 años. Asimismo, se obtiene una mejora de la calidad de vida y de la mayoría de las complicaciones debidas a la diabetes sin precisar tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banting FG, Best CR. The internal secretion of the pancreas. *J Lat Clin Med.* 1922; 7: 251-266.
2. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967; 61: 827-837.
3. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: a registry report. *Gastroenterol Clin N Am.* 2018; 47: 417-441.
4. Organización Nacional de Trasplante (ONT). Dossier de actividad en trasplante de páncreas en el año 2020. Disponible en <http://www.ont.es>
5. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RWG. Pancreas transplantation: an alarming crisis in confidence. *Am J Transplant.* 2016; 16: 2556-2562.
6. Scalea JR, Redfield RR, Arpalli E, et al. Pancreas transplantation in older patients is safe, but patient selection is paramount. *Transpl Int.* 2016; 29(7): 810-818.
7. Siskind E, Maloney C, Akerman M, et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings-an update of the UNOS database. *Clin Transplant.* 2014; 28: 990-994.
8. Lo DJ, Sayed BA, Turgeon NA. Pancreas transplantation in unconventional recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016; 21: 393-398.
9. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation.* 2005; 79: 1453-1458.
10. Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int.* 1993; 44: 617-621.
11. Boggi U, Del Chiaro M, Signori S, et al. Pancreas transplants from donors aged 45 years or older. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1265-1267.
12. Salvalaggio PR, Schnitler MA, Abbott KC, et al. Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas-kidney transplantation for old donors. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1561-1571.
13. Jiménez C, Moreno E, López A, et al. Técnica quirúrgica del trasplante de páncreas. En: Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, eds. *Avances en trasplante de órganos abdominales.* Madrid. Cuadecón; 1997. p. 441-453.
14. Gunasekaran G, Wee A, Rabets J, Winans C, Krishnamurthi V. Duodenoduodenostomy in pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 2012; 26: 550-557.
15. Fridell JA, Gage E, Goggins WC, Powelson JA. Complex arterial reconstruction for pancreas transplantation in recipients with advanced arteriosclerosis. *Transplantation.* 2007; 83: 1385-1388.
16. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg.* 1996; 182: 285-316.
17. Scheffert TL, Taber DJ, Pilch NA, et al. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation Transplantation. 2014; 97(6): 681-685.
18. Blundell J, Shahrestani S, Lenzion R, Pleass HJ, Hawthorne WJ. Risk factors for early pancreatic allograft thrombosis following simultaneous pancreas-kidney transplantation: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1-14.
19. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DER. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 231: 269-275.
20. Schenker P, Vonend O, Ertas N, et al. Incidence of pancreas graft thrombosis using low-molecular-weight heparin. *Clin Transplant.* 2009; 23: 407-411.
21. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2020; 20(Suppl 1): 131-192.
22. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AC, Sutherland DER. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors: a multivariate analysis. *Transplantation.* 2004; 78: 1188-1192.
23. Steurer W, Tabbi MG, Bonatti H, et al. Stapler duodenojejunostomy reduces intraabdominal infection after combined pancreas kidney transplantation as compared with hand-sawn anastomosis. *Transplant Proc.* 2002; 34: 3357-3360.
24. Manrique A, Jiménez C, López R, et al. Relaparotomy after pancreas transplantation: causes and outcome. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2472-2475.
25. Troppmann C, Dunn DL, Najarian JS, et al. Operative reintervention following early complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1994; 26(2): 454.
26. Douzdzian V, Abecassis M, Cooper JL, Smith JL, Corry J. Incidence, management and significance of surgical complications after pancreas transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 177: 451-456.
27. Jiménez C, Manrique A, Herrero ML, et al. Incidence of pancreas graft thrombosis in portocaval and portocaval venous anastomosis. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3977-3978.
28. Jiménez-Romero C, Marcacuzco Quinto A, Manrique Municio A, et al. Trasplante de páncreas-riñón simultáneo. Experiencia del Hospital Doce de Octubre. *Cir Esp.* 2018; 96: 25-34.
29. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage: characteristics and risk factors. *Transpl Int.* 2015; 28: 720-728.
30. Keck T, Banafsche R, Werner J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation. *Transplantation.* 2001; 72: 202-209.
31. Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3564-3566.
32. Jiménez-Romero C, Manrique A, Morales JM, et al. Conversion from bladder to enteric drainage for complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2469-2471.
33. Medina Polo J, Morales JM, Blanco M, et al. Urological complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2457-2459.
34. Herrero-Martínez JM, Lumbreras C, Manrique A, et al. Epidemiology, risk factors and impact on

- long-term pancreas function of infection following pancreas-kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: 1132-1139.
35. Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Steri-off S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 514-520.
 36. Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2002; 73: 476-480.
 37. Marcacuzco A, Jiménez-Romero C, Manrique A, et al. Outcome of patients with hemodialysis undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2018; 32: e13268.
 38. Freise CE, Hirose R, Feng S, et al. Minimal rejection with a steroid sparing protocol in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2002; 2(Suppl.3): 203.
 39. Vendrame F, Hopfner YY, Diamantopoulos S, et al. Risk factors for type 1 diabetes recurrence in immunosuppressed recipients of simultaneous pancreas-kidney transplants. *Am J Transplant.* 2016; 16: 235-245.
 40. Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort. *Diabetes Care.* 2020; 43: 321-328.
 41. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1.000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001; 233: 463-501.
 42. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1997; 42: 727-736.
 43. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002; 25: 906-911.
 44. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation.* 2001; 104: 563-569.
 45. Ulbig M, Kampik A, Thurau S, et al. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229: 242-245.
 46. Voglová B, Hladíková Z, Nemětová L, et al. Early worsening diabetic retinopathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation – Myth or reality? *Am J Transplant.* 2020; 20: 2832-2841.
 47. Nathan DM, Fogel H, Norman D, et al. Long-term metabolic and quality of life results with pancreatic/renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation.* 1991; 52: 85-91.
 48. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, et al. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation.* 2000; 70: 1736-1746.
 49. Tang J, Gulyani A, Hewawasam E, et al. Pregnancy outcomes for simultaneous pancreas-kidney transplant recipients versus kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021; 35: e14151.

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:

Jiménez C, Moreno E, Manrique A, Marcacuzco A, Caso O, Justo I. Estado actual del trasplante de páncreas. Experiencia del Hospital Doce de Octubre. *An RANM.* 2021;138(02): 157–167. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev06

TERAPIA CAR-T 19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA REFRACTARIA O EN RECAÍDA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS

ANTI-CD19 CAR-T CELL THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. EXPERIENCE AT HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS

Beatriz Vergara; Blanca Herrero; Luis Madero

Servicio de Hemato-Oncología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario Niño Jesús (HNJS)

Palabras clave:

Leucemia aguda
Linfooblástica;
tisagenlecleucel;
Terapia CAR-T 19.

Keywords:

Acute lymphoblastic
Leukemia;
tisagenlecleucel;
CAR-T 19 therapy.

Resumen

La leucemia linfooblástica aguda continúa siendo la neoplasia más frecuente en la infancia, con una tasa de supervivencia alcanzada a 5 años que varía en un 78 y 91%. El aumento de la tasa de supervivencia en los últimos 40 años ha sido de un 30 a un 80%, no alcanzando mejoras comparables en casos de LLA refractarias o en recaída. Es por esto último, por lo que actualmente existen investigaciones en tratamientos innovadores, como es la terapia con células CAR-T. Este tratamiento implica la modificación genética ex vivo de las células T del propio paciente potenciando su especificidad y citotoxicidad frente a antígenos presentes en los blastos de forma mayoritaria, como es el CD19. En los ensayos clínicos realizados a nivel mundial se han obtenido resultados positivos en pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con terapia CAR-T 19, objetivando una supervivencia a un año libre enfermedad del 50%, y global del 76%. La primera publicación en España respecto a la experiencia con este tratamiento reproduce los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Se exponen los resultados obtenidos en el HNJS en el año 2020 en 8 pacientes tratados con CAR-T 19, objetivando remisión completa en el 87.5% al mes desde la infusión y una supervivencia global en el momento del análisis del 75% (media de duración de seguimiento 7.6 meses). Hasta hoy los efectos secundarios más frecuentes descritos con el uso de esta terapia a corto plazo son el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad. Esta innovadora terapia supone un cambio en el paradigma de la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA refractaria o en recaída. Aun se precisan estudios y evidencia de su efectividad, y el seguimiento de los pacientes tratados con esta terapia a largo plazo, siendo los resultados hasta hoy, alentadores.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) continues to be the most frequent neoplasm in childhood, with a 5-year survival rate ranging from 78 to 91%. The increase in the survival rate in the last 40 years has been 30 to 80%, with no comparable improvement in the case of relapsed or refractory ALL. It is for this very reason that there is currently research into innovative treatments, such as CAR-T cell therapy. This treatment involves the ex vivo genetic modification of the patient's own T cells, enhancing their specificity and cytotoxicity against antigens present in the majority of blasts, such as CD19. In clinical trials carried out worldwide, positive results have been obtained in patients with refractory or relapsed ALL treated with CAR-T 19 therapy, with disease-free survival at one year in up to 50% of patients, and overall survival at one year of 76%. The first published report in Spain with respect to this treatment reproduces the results obtained in clinical trials. The results were reported in HNJS in 2020 involving 8 patients treated with CAR-T 19. Complete remission was observed in 87.5% of patients one month after infusion followed by an overall survival of 75% at the time of analysis (7.6 months mean follow-up duration across all the patients). To date, the most frequent side effects described with the use of this therapy in the short term are cytokine release syndrome and neurotoxicity. This innovative therapy, therefore, represents a paradigm shift in the survival of pediatric patients with relapsed or refractory ALL. Further studies and evidence of its effectiveness and the long-term follow-up of patients treated with this therapy are still needed, but the results to date are encouraging.

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

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone el 75-80% de las leucemias agudas en la edad pediátrica y es la neoplasia más frecuente en la infancia (1). El tratamiento de la LLA es dirigido y específico para los diferentes grados de riesgo. De forma general consiste en ciclos de quimioterapia que difieren en intensidad y duración, incluidos en tres fases de tratamiento -inducción, consolidación y mantenimiento-.

Las tasas de supervivencia alcanzadas a 5 años en la LLA varían entre un 75 y 90% (2). Entre un 10 y 15% presentarán una recaída postratamiento quimioterápico de primera línea (2). Los factores de riesgo para presentar una recaída son: presentar al diagnóstico una cifra alta de leucocitos, una edad menor de 1 año o mayor de 10, alteraciones citogenéticas y moleculares o una falta de respuesta al tratamiento medido por la Enfermedad Mínima Residual (EMR).

Actualmente, el tratamiento tras una primera recaída se basa en quimioterapia intensiva seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), alcanzado en estos casos remisiones en el 70-90%. La supervivencia global (SG) tras el TPH en primera recaída es de alrededor de un 40% a los 5 años. Se estima que alrededor del 30% de estos pacientes sufrirá una segunda recaída, siendo la supervivencia inferior al 30% tras un segundo trasplante (2).

TRATAMIENTOS BASADOS EN INMUNOTERAPIA EN LA LLA EN LA ACTUALIDAD

En las últimas décadas la inmunoterapia ha cambiado el paradigma del tratamiento de pacientes con escasas expectativas terapéuticas por fracaso del tratamiento previo o por no considerarse apto para el tratamiento convencional de recaída.

La inmunoterapia surge como consecuencia de ser las células T del sistema inmune las responsables del ataque inmunológico frente a células extrañas. Para que esto ocurra, la célula diana debe presentar, por un lado, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que contiene el fragmento proteico o antígeno para su reconocimiento, y, por otro lado, el ligando que actúe como coestimulador para la activación del linfocito T.

Así, las células tumorales pueden escapar de la citotoxicidad de los linfocitos T, bien, dejando de expresar el MHC o bien expresando coestimuladores aberrantes (2,3).

Por otro lado, los avances en el estudio de inmunofenotipo de las células tumorales han permitido la detección de posibles antígenos diana para el desarrollo de la inmunoterapia. La selección del antígeno diana se realiza buscando en las células tumorales aquel más específico, siendo en la LAL de células B el CD19 (2,3,4).

En los últimos años se han desarrollado estrategias de inmunoterapia celular con las que se pretende, a través de la manipulación genética, optimizar la función del sistema inmune propio contra el cáncer. Específicamente hablamos de la inmunoterapia celular adoptiva con células T anti-receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Además, se pretende aumentar la especificidad de unión con un antígeno de superficie seleccionado en función de la célula tumoral diana (5). Y, por otro lado, capacitar al linfocito T para activarse, proliferar y ejercer su citotoxicidad sin requerir la intermediación del MHC y el ligando coestimulador (3,6).

En su lugar se ha creado a través de ingeniería genética una molécula sintética, denominada *receptor quimérico de antígeno* (chimeric antigen receptor, CAR), diseñada para reconocer un antígeno de superficie previamente expresado por las células tumorales, y de producir una auto activación del linfocito T. El gen que codifica el CAR se introduce en el genoma del linfocito T in vitro a través de un vector lentiviral. De esta forma, al producirse su activación y transducción se expresa el CAR en el linfocito T (2,5,7).

Los CAR de primera generación constaban de tres dominios, un dominio de reconocimiento extracelular de cadena sencilla que se une al antígeno, un dominio de unión transmembrana y otro dominio de señalización intracelular CD3- ζ . Desde 2006 se han realizado ensayos clínicos con las células CAR-T como terapia contra el cáncer obteniendo en un principio baja efectividad, debida a una escasa citotoxicidad y proliferación de las células T modificadas del paciente (8,9).

Desde entonces se ha evolucionado creando las células CAR de segunda generación en las que se añade un segundo dominio intracelular de coestimulación que incluye un dominio de las moléculas CD28 o CD137 (4-1BB) (8). Se demostró entonces que la utilización de células CAR CD3/4-1BB era determinante para una supervivencia más duradera in vivo, con citotoxicidad y proliferación suficientes como para conseguir resultados satisfactorios en primera instancia en pacientes con leucemia linfática crónica en adultos (3).

En los últimos años se han desarrollado un CAR de tercera generación en la que se incluyen dos moléculas en tándem en el dominio intracelular coestimulante, utilizando además del CD28 y CD137 (4-1BB), el CD27 y OX40.

El siguiente paso en la evolución de los CAR ha sido la creación de receptores duales con doble especificidad antigénica (3).

El proceso de la terapia de células T CAR (CAR-T) en la práctica clínica implica en primer lugar, la extracción mediante leucoaféresis de células T extraídas del propio paciente (autólogo), o en algunas ocasiones de otro sujeto (alogénico), en segundo lugar la manipulación genética ex vivo descrita y, en tercer y último lugar, la infusión de nuevo al paciente de las células T modificadas (2,5). Previa a la infusión se realiza terapia de linfodepleción basada en quimioterapia (10).

En la actualidad y con el objetivo de tratar las formas refractarias de la LLA precursora de células B y del Linfoma No Hodgkin (LNH) de células grandes, el antígeno utilizado de forma mayoritaria es el CD19 presente en las células B de forma exclusiva (2,3).

EVIDENCIA DEL USO DE TERAPIA CAR-T 19 HASTA HOY EN LLA REFRACTARIA O EN RECAÍDA

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó en 2017 la utilización de CAR-T 19 para casos de LLA de células B refractaria o en recaída en adultos y niños, siendo la primera terapia de modificación genética celular aprobada por esta entidad (4,6,11).

El tisagenlecleucel es el primer fármaco comercializado, a nivel mundial, de carácter autólogo y con CAR-T de tercera generación (12). En los últimos años esta terapia se ha utilizado de forma global como tratamiento de rescate en la LLA refractaria a tratamiento quimioterápico inicial detectada de forma precoz por la EMR, en recaídas postratamiento quimioterápico o post -alo-TPH en LLA de alto riesgo, y en pacientes que requieren alo-TPH según el protocolo pero que no son candidatos al mismo (2).

Desde el inicio de su utilización se han publicado casos con resultados alentadores con tasas de remisión completa del 93% y de supervivencia global a un año de alrededor del 76% con el uso de CAR-T en recaídas post-alo-TPH (2,13).

En 2013 se publicaron los primeros resultados con el uso de terapia con CAR-T 19 (9). Posteriormente a nivel mundial se han realizado ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas que mantienen unos resultados positivos en términos de remisión y supervivencia.

En 2018 Maude y cols publicaron los resultados de un ensayo clínico en fase II multicéntrico con la participación de 11 países denominado ELIANA. En él se incluyeron 75 niños con LLA en recaída a los que se administró tratamiento con tisagenlecleucel. Se obtuvo remisión en el 81% de pacientes, una supervivencia libre de enfermedad del 73% a 6 meses, y del 50% a 12 meses, siendo la supervivencia global del 90% a 6 meses, y del 76% a 12 meses (14).

En este estudio se describe también una persistencia de las células CAR-T en médula ósea y sangre periférica hasta los 20 meses postinfusión, siendo esta una duración similar a la descrita en otros estudios (4,12,14).

En 2020 se publicaron los datos de los resultados obtenidos con el uso de tisagenlecleucel en EEUU y Canadá en la “vida real” en 255 pacientes con LLA refractaria entre 2017 y 2020 con una duración de seguimiento de 13.4 meses. Estos datos provienen del CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Los resultados muestran una remisión en el 85.5% de los pacientes,

con una supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses del 52.4%. En este estudio se reproducen los datos sobre la eficacia del tisagenlecleucel obtenidos en los ensayos clínicos (5).

Se ha realizado un primer metaanálisis sobre el uso de terapia con CAR-T en LLA refractaria o en recaída tanto en población adulta como en población pediátrica. Se incluyeron 35 estudios publicados entre 2012 y 2018 en el que se describen altas tasas de respuesta de forma global (11).

En los artículos referentes a la población pediátrica, (un total de 11), se analizaron 346 pacientes, obteniendo remisión en el 81% de ellos. Se evidenció una menor tasa de remisión estudiada por detección de la EMR, en los pacientes que utilizaron un CAR-T 19 alogénico así como en los pacientes de mayor edad, con respecto a la utilización de CAR-T 19 autólogo y a la población infantil, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad al año desde la infusión es de alrededor del 35% similar en ambas poblaciones estudiadas (11).

En España la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha aprobado el uso de CAR-T 19 para la LLA en 2021, siendo el tisagenlecleucel y axicabtagene y ciloleucel, los fármacos disponibles en el momento actual (15).

En nuestro país la terapia con CAR-T 19 está indicada en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA de células B que han sufrido al menos una recaída tras un TPH o una segunda o tercera recaída con otras terapias.

Recientemente Urbano ha publicado los resultados obtenidos en una serie de 40 pacientes tratados con CAR-T 19 en el hospital Clinic de Barcelona. Se obtuvo una SLE al año del 50% de los pacientes (5). En este artículo se citan datos sobre estudios que objetivan supervivencia libre de enfermedad a dos años entre el 35 y 50%.

Aun con todos los resultados exitosos obtenidos hasta hoy con CAR-T 19, se precisan ensayos clínicos con distintos brazos de tratamiento para valorar su beneficio frente al tratamiento de rescate con un segundo trasplante u otras terapias utilizadas actualmente en la LLA refractaria o en recaída (2).

En 2020 se publicó el primero en el que se analizan datos comparativos sobre las tasas de remisión y supervivencia en la LLA refractaria y en recaída alcanzadas con la terapia CAR-T 19 y los tratamientos utilizados hasta la actualidad: blinatumumab, clofarabina en monoterapia o en regímenes de poliquimioterapia intensiva que incluyen clofarabina-ciclofosfamida-etopósido, seguida de alo-TPH o tratamiento paliativo. Utilizan la comparación indirecta ajustada (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) diseñada para hacer comparables las poblaciones de los distintos estudios.

La conclusión del estudio es que el tratamiento con CAR-T 19 supone una mayor probabilidad de alcanzar remisión completa y el doble de posibilidades de supervivencia global a un año (16).

RECAÍDAS TRAS TRATAMIENTO CON CAR-T 19

Se han descrito tasas de recaída postCAR-T 19 entre el 30 y 60% de los pacientes (5). En estos casos se han observado dos escenarios atendiendo al inmunofenotipo de las células blásticas. En el primer escenario, se observaron recaídas con células blásticas con inmunofenotipo CD19 positivas, lo que sugiere la pérdida precoz de los linfocitos CAR-T antiCD19 (3,5). En un segundo escenario, se objetivaron recaídas con células blásticas con inmunofenotipo CD22 positivo predominantes, y baja o nula expresión de CD19, lo que sugiere la selección de dichas células tras terapia con CAR-T 19. Este último es el escenario más frecuente en las recaídas (17).

En el ensayo clínico publicado por Maude y cols mencionado con anterioridad, se evidenció que las recaídas postCAR-T 19 eran CD 19 negativas en el 76% (14).

Se han descrito distintos mecanismos a través de los cuales esto puede ocurrir, como es el *splicing* alternativo, la aparición de nuevas mutaciones o la reprogramación celular (3). Esta situación determinó que comenzaran a estudiarse nuevos antígenos diana, como el CD20, CD38, BCMA, obteniéndose remisiones inferiores al 50%.

El primero que ofreció tasas de proliferación, expansión y permanencia similares a la terapia CAR-T 19, fue el tratamiento con células CAR-T antiCD22 con evidencia en ensayos clínicos preliminares la obtención de tasas de remisión equiparables (18). Aun así, se objetivaron recaídas tras terapia CAR-T 22, con fenotipos de baja expresión de CD19 y CD22, lo que apoya la teoría de la selección por presión inmune como mecanismo de escape. Esta última situación promueve la preocupación de recaídas sin tratamiento dirigido posible y, por tanto, la necesidad de encontrar nuevos antígenos diana (2,5,17).

Una de las propuestas que existen en este momento para obviar los mecanismos de escape es el desarrollo de un CAR-T multiantígeno, que disminuya la posibilidad de que las células blásticas sigan limitando el tratamiento, dirigido exclusivamente a expresar antígenos diana susceptibles.

Otra posibilidad terapéutica como consecuencia de la alta tasa de remisión completa inicial con terapia CAR-T 22, pero con posterior recaída, es su utilización como terapia puente a un TPH de rescate en pacientes en segunda o tercera recaída y que previamente han recibido otro tipo de inmunoterapia dirigida (anticuerpos monoclonales, CAR-T 19) (19). Existen ensayos clínicos donde se objetiva una supervivencia libre de enfermedad significativamente más larga en pacientes con alo-TPH de consolidación tras terapia con CART-19 (6,20).

En estudios muy recientes se han detectado en el suero de pacientes no respondedores a terapia con CAR-T 19, un mayor número de linfocitos T CD4 y CD8 con expresión de receptores inhibidores. Por

tanto, se está valorando la utilización de inhibidores de "check point" (ej. anticuerpos anti-PDL1) tras la terapia con CAR-T 19 (3).

EFFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS TRAS TRATAMIENTO CON CAR-T 19

Con esta terapia, se describen principalmente dos tipos de efectos secundarios de aparición precoz tras la infusión, el denominado síndrome de liberación de citoquinas (SLC), así como los derivados de la neurotoxicidad. Ambos síndromes aparecen de forma menos grave y frecuente en el caso de terapia con CAR-T 22 (18,19). En España en 2019 el CISNS (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud) aprobó el protocolo de actuación y tratamiento frente a los efectos secundarios manifestados a corto plazo en pacientes que reciben CAR-T 19 (15).

El SCL se observa hasta en el 82% de los pacientes que reciben terapia con CAR-T 19 (11,21), aunque se describen tasas menores, del 55% en algunas series (7). Existe un consenso de gradación de la gravedad diseñado por la ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation), alcanzando grados altos en el 16-26% de casos (7,14,21). Suele presentarse en los primeros 10 días postinfusión -mediana de inicio 3 días- con una duración de hasta 10 días -mediana de duración de 8 días- (14). Se manifiesta como taquicardia, escalofríos, fiebre alta, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, anorexia, fatiga, cefalea, hipotensión, disnea, taquipnea e hipoxia. En la mayoría de los casos se precisa hospitalización en planta, y una minoría de ellos ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (2,14,15). El tratamiento del SLC es de soporte, incluyendo ventilación mecánica y vasopresores, hasta en el 9.3% y 22.1% respectivamente, en algunas series (7). Como terapia antiinflamatoria se han utilizado los corticoides de forma general y el tocilizumab de forma dirigida, al encontrarse en el suero de los pacientes niveles elevados de IL6. En la mayoría de los estudios publicados que describen la utilización de tocilizumab no se observan interacciones con la expansión y permanencia de las células T anti-CD19 (7,12,14). Existen ensayos clínicos en los que se propone el uso preventivo de agentes como el tocilizumab (8).

El síndrome de neurotoxicidad se ha observado en el 29% de los pacientes que reciben terapia con CAR-T 19, siendo grave en el 12% (11). Suele aparecer en conjunto con el SLC o de forma inmediata tras su resolución, existiendo una correlación entre ambos. EL aumento de citoquinas aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con el consecuente paso de proteínas y células observadas en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes (22). A través de resonancia magnética se han podido ver cambios a nivel cerebral entre los días 6 y 15 postinfusión, aún sin poder determinar la causalidad por la multitud de factores a los que atribuir los cambios, como es el uso de quimioterapia previa a la terapia con CAR-T 19,

el metotrexate intratecal, entre otros (22). Un estudio reciente mediante secuenciación del transcriptoma de células individuales ha encontrado que el CD19, considerado principalmente como un antígeno de superficie específico de la célula B, se expresa en las células murales del cerebro humano que son críticas para la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que sugiere que esta población celular puede contribuir a la neurotoxicidad vista con el uso de CAR-T (23). Los síntomas incluyen encefalopatía, delirio, somnolencia o confusión. El tratamiento, al igual que el SCL, es de soporte observando una buena evolución en las siguientes semanas a la infusión. En el registro prospectivo del CIBMTR se recogieron casos de convulsiones hasta en el 18.8% de los pacientes (7). Se ha planteado el uso de levetiracetam durante 30-60 días postinfusión como prevención (2).

Como efectos secundarios a largo plazo se prevé, por el propio mecanismo de acción del tratamiento, la aplasia de células B. Se ha detectado en algunas series en el 83% de pacientes hasta al menos 6 meses postinfusión, tratándose de forma exitosa con inmunoglobulinas (14). Por otro lado, se ha descrito el potencial riesgo oncogénico de las células T autólogas transducidas con vector lentiviral, por lo que se hace hincapié en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que reciben terapia con CAR-T para detección precoz de posibles neoplasias (7,12).

Con el tiempo se detectarán otros efectos a largo plazo, que aún son inciertos por la corta experiencia con este tratamiento, además de la dificultad de buscar causalidad ante pacientes que han recibido varios tratamientos con potencial toxicidad (2,6).

RESULTADOS INICIALES DEL USO DE TERAPIA CAR-T 19 EN EL HOSPITAL NIÑO JESÚS DE MADRID (HNJS)

En España existen cuatro centros pediátricos y uno de reserva seleccionados por el sistema nacional de salud para el tratamiento con tisagenlecleucel (Kymriah). En 2019 se designó al Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HNJS) como el primer centro pediátrico para la administración y seguimiento de terapias CAR-T en la Comunidad de Madrid.

En el año 2020 hubo 25 solicitudes en toda España para la utilización de CAR-T 19 en pacientes menores de 25 años con diagnóstico de LLA, de ellas 9 (36%) provenían del HNJS.

La media de edad de los nueve pacientes tratados con Kymriah en el HNJS fue de 8.8 años (13 meses-20 años y 10 meses), siendo 6 mujeres (67%). En 8 de ellos la enfermedad estaba limitada a la médula ósea, solo 1 presentaba además afectación del sistema nervioso central (SNC). Respecto a la situación de la enfermedad en el momento de la solicitud, 2 (22%) presentaban refractariedad primaria, 3 (33%) se encontraban en primera recaída y los 4 (45%) restantes en segunda recaída. Habían recibido entre 2 y 4 líneas de tratamiento, y 4 (45%) de ellos habían sido sometidos a TPH con una mediana de tiempo postrasplante de 13 meses (12-27).

La mediana de tiempo que se tardó desde la aprobación de su uso por parte del comité CAR-T hasta la infusión fue de 60 días, el tiempo transcurrido desde la aféresis hasta la infusión fue de 44 días. La mediana del tiempo de ingreso hospitalario fue de 26.5 días.

Se realizaron 11 aféresis, puesto que en dos no se consiguieron resultados óptimos en el primer intento de recogida celular en un caso por fallo de la criopreservación y en el otro porque el aspirado de médula ósea fue hipocelular.

Respecto a la celularidad obtenida en las linfoaféresis, fue de una media de $8,382 \times 10^9$ (2,26-19,63) células nucleadas totales y $3,465 \times 10^9$ (1,83 – 8,46) linfocitos CD3+, cumpliendo los criterios de la realización de la técnica $\geq 2 \times 10^9$ y $\geq 1 \times 10^9$ respectivamente. Se requiere $>3\%$ de células nucleadas con CD3+, obteniéndose como media en nuestra experiencia un 48,33% (18-89).

Posterior a la aféresis se administró una quimioterapia puente, en 6 de los casos, basada en el protocolo de la SEOHP que incluía en un paciente una “inducción IA like”, en 2 casos una “inducción IB like” y en un caso un esquema MYOFLAG asociando en los 9 casos terapia intratecal y en uno de ellos además se administró radioterapia craneoespinal. Como complicaciones durante esta fase se observó en uno de ellos una sepsis por BGN y una infección herpética en otro caso.

De los nueve pacientes, finalmente fueron ocho los que ingresaron para infusión de células CAR-T con linfodepleción previa. Se estudió la EMR en el aspirado de médula ósea previo al ingreso observándose un 23.7% (0.46-76.7) de células con inmunofenotipo blástico.

El 25% de ellos obtuvieron remisión completa morfológica. El esquema de linfodepleción consistió en fludarabina 4 días y ciclofosfamida 2 días precisando en dos, como profilaxis antimicrobiana se utilizó levofloxacino, aciclovir y micafungina. En 3 de los casos se administró protilaxis con levetiracetam.

Se infundieron una media de 3.8×10^6 / kg de células CAR-T, con una viabilidad de la celularidad total del 88.9%, y del 99.9% de los linfocitos T, ajustándose a los criterios establecidos por Novartis $0.5-2 \times 10^6$ /kg, 70% y 85% respectivamente. La media de porcentaje de células viables CAR-T fue del 16.3%, por encima del criterio necesario $>3\%$. El volumen medio de infusión fue de 15 ml, en 5 de los casos una bolsa y en 3 de ellos 2.

Respecto a las complicaciones, se observó SLC en el 62% e ICANS en el 37% de los pacientes. El tiempo medio de aparición del SCL fue de 1 día tras la infusión, con una duración media de 5 días. El 37% cumplieron criterios de SLC grado 3, precisando el 50% ingreso en UCI, falleciendo un paciente. En cuanto al uso de fármacos dirigidos, el 50% recibió tocilizumab y el 25% otros fármacos anti interleuquinas (siltuximab/anakinra) y corticoides. Como tratamiento de soporte el 37% precisó inotrópicos y ventilación mecánica invasiva, y un 25% hemofiltro. El 25% sufrió coagulopatía de consumo como manifestación del SLC.

En referencia a los casos de síndrome de neurotoxicidad, el 25% cumplía criterios de grado 3, precisando ingreso en UCI de forma específica por esta complicación en el 12% de los casos. El tiempo medio de aparición desde la infusión fueron 6 días, con una duración media de 4 días. Todos los pacientes en los que se observó neurotoxicidad habían padecido SCL, el 66% había recibido tocilizumab, y el 25% corticoides u otros fármacos anti interleuquina (siltuximab).

Los pacientes con neurotoxicidad manifestaron temblores (37%), somnolencia/alteración de conciencia (25%), crisis epiléptica (12%) y alteración de los pares craneales (25%). Se administró profilaxis anticonvulsiva en el 66% de los pacientes. Otros efectos adversos fueron hipogammaglobulinemia (87%), recibiendo tratamiento con inmunoglobulinas el 74% y desarrollaron infecciones graves el 12% de los casos. Se detectaron citopenias en el día +30 postinfusión en el 25% de los pacientes, reduciéndose éste a un 12% en el día +90. En el 25% de pacientes se alcanzó toxicidad orgánica grado 3/4.

Hasta el momento del análisis de los datos, no se han detectado segundas neoplasias.

En resumen se obtuvo una tasa de remisión completa del 87.5% al mes desde la infusión y una supervivencia global en el momento del análisis del 75% -media de duración de seguimiento de estos pacientes en ese momento de 7.6 meses-. La mortalidad global del procedimiento fue de 2 pacientes (25%).

Un resumen de estos datos puede verse en la tabla 1.

DISCUSIÓN

Aunque las tasas de supervivencia alcanzadas en la LLA pediátrica han sufrido grandes avances desde la década de los 70 hasta hoy -de un 30% a más del 80% -, esto no es así en el caso de la LLA refractaria o en recaída (8,10). Estos casos suponen aun hoy, la primera causa de muerte por cáncer en edad pediátrica. Y es por esto por lo que los resultados obtenidos con la inmunoterapia han generado tantas expectativas en el tratamiento de la LLA refractaria o en recaída en pediatría.

Supone además una terapia dirigida, lo que disminuye la actual preocupación por la toxicidad y por los efectos secundarios derivados de la quimioterapia intensiva y el alo-TPH (5,10).

Se precisa el desarrollo de estos nuevos tratamientos que no solo buscan ampliar el arsenal terapéutico si no evitar toxicidades que incluso pueden acarrear la muerte del paciente (5,10,13). La inmunoterapia celular consigue un ataque inmunológico independiente de MHC y ligando coestimulador, preservando la función de citotoxicidad y de memoria de los linfocitos T (3)³.

Hasta la actualidad los resultados de los ensayos clínicos con terapia CAR-T 19 demuestran tasas de remisión y de supervivencia que no solo son comparables con el tratamiento utilizado actualmente en LLA refractaria o en recaída, si no que los superan al menos en la comparación al año postratamiento (16).

Tabla 1. Resumen de resultados obtenidos en el HUNJS con terapia CAR-T 19

Sexo	Edad	Status	EMR %	1 mes	3 meses	6 meses	Tiempo seguimiento	Status
Mujer	15	1ª Recaída	1,6	RC	RC Pérdida CAR-T	RC	10 meses	RC
Mujer	9	2ª Recaída	23,8	RC	RC	RC	9 meses	RC
Varón	8	2ª Recaída	30,5	RC	RC	RC	9 meses	RC
Mujer	8	2ª Recaída	0,46	RC	RC	RC	7 meses	RC
Varón	1	Refractaria 1ª	75,6	RC	Recaída CD19 (2 meses)		4 meses	Exitus
Mujer	5	Refractaria 1ª	23,6	RC	Recaída CD19-		6 meses	RC
Varón	9	1ª Recaída	10,7	RC	RC		5 meses	Recaída
Mujer	21	2ª Recaída	50	-	-	-	7 días	Exitus

*RC: Remisión completa; EMR: Enfermedad mínima residual.

Aun así, el foco de preocupación e investigación continúan siendo las recaídas, por lo que se han realizado ensayos clínicos preliminares con terapia CAR-T 22 obteniendo resultados positivos (18). Actualmente se centra la atención en el desarrollo de células CAR multiantígeno para minimizar el riesgo de selección por presión inmune de células blásticas sin antígeno diana susceptible (17,18,19).

La inclusión de la terapia CAR-T 19 como parte del protocolo del tratamiento de primera línea ante determinados tipos de LLA o pacientes, aún está en estudio. Se beneficiarían de esta opción entre otros, aquellos pacientes con factores predictores de presentar LLA quimiorresistente, como pudiera ser el caso de LLA Ph positiva. En estudios recientes, se ha demostrado una tasa de remisión y SLE a un año con CAR-T 19 similar a la que se obtiene en LLA Ph negativa (11). Igualmente se beneficiarían los pacientes con síndromes genéticos con predisposición al cáncer como es el caso del síndrome Li Fraumeni, u otras alteraciones cromosómicas en los que el tratamiento con quimioterapia intensiva y radioterapia no sea posible, o que éste pueda derivar en consecuencias de mayor riesgo de futuras neoplasias.

En las recaídas extramedulares en el SNC se ha objetivado una menor respuesta al tratamiento de rescate con alo-TPH, planteándose la inmunoterapia celular una posibilidad de mejora en la supervivencia en estos casos (2).

Una de las limitaciones para incluir la terapia CAR-T 19 en los protocolos de tratamiento de primera línea es la toxicidad postinfusión, incluyendo el SLC y el síndrome de neurotoxicidad (21). Se ha de tener en cuenta al mismo tiempo las complicaciones que pueden surgir en el proceso de la terapia CAR-T. En primer lugar, no siempre es viable o exitosa la leucoaféresis, ya sea por la quimioterapia intensiva recibida o por encontrarse el paciente en los meses siguientes a un alo-TPH (2). Otra de las limitaciones es el tiempo necesario para la manipulación genética in-vitro, precisando por tanto de una cierta estabilidad o quimiosensibilidad en este tiempo (11). Por último, estudios actuales destacan la limitación económica que este tratamiento innovador aún tiene (8), defendiendo algunos su adecuado coste-efectividad con las tasas alcanzadas en cuestión de remisión y supervivencia hasta el momento actual (13).

En definitiva, se concluye la necesidad de realizar ensayos clínicos randomizados que comparen a largo plazo las diferentes estrategias terapéuticas disponibles en la LLA refractaria o en recaída para conseguir alcanzar mayores tasas de supervivencia. Se deberán recoger los datos sobre los pacientes que reciben terapias con CAR-T 19 para demostrar su seguridad a corto y largo plazo.

Plantear esta terapia en protocolos de tratamiento de primera línea aún debería probablemente posponerse, hasta que la eficacia y seguridad sean comprobadas a más largo plazo. El desarrollo de terapias dirigidas debe continuar, dado que son las deseadas en cuanto a disminuir las secuelas de la toxicidad de la quimioterapia y TPH a largo plazo en la población pediátrica ampliamente conocidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. López LM, Atienza AL, Navarro JS et al. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon; 2015.
2. Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J.* 2019; 9(2). doi:10.1038/s41408-018-0164-6.
3. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019; 94(S1): S3-S9.
4. Greenbaum U, Mahadeo K, Kebriaei P, Shpall E, Saini N. Chimeric antigen receptor T-cells in B-acute lymphoblastic leukemia: state of the art and future directions. *Front Oncol.* 2020; 10: 1594.
5. Urbano-Ispizua A. Estado actual del tratamiento con células CAR-T en la leucemia aguda linfoblástica. *An RANM.* 2020; 137(01): 8-9.
6. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M et al. Clinical utilization of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)—an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Bone Marrow Transpl.* 2019; 54(11): 1868-1880.
7. Pasquini MC, Hu Z-H, Curran K et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(21): 5414-5424.
8. Taraseviciute A, Broglie L, Phelan R, Bhatt NS, Beckett K, Burke MJ. What is the role of hematopoietic cell transplantation (HCT) for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the age of chimeric antigen receptor T-cell (CAR) therapy? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(5): 337-344.
9. Vairy S, Lopes Garcia J, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 3885-3898.
10. Jasinski S, De Los Reyes F, Yametti G, Pierro J, Raetz E, Carroll W. Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: advances and ongoing challenges. *Pediatr Drugs.* 2020; 22(5): 485-499.
11. Anagnostou T, Riaz IB, Hashmi SK, Murad MH, Kenderian SS. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020; 7(11): e816-e826.
12. Ali S, Kjekken R, Niederlaender C et al. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-Cell lymphoma. *Oncologist.* 2020; 25(2): e321-e327.
13. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(7): 719-726.

14. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 439-448.
15. 20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf (mscbs.gob.es) Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR (chimeric antigen receptor) ANTI-CD 19 (CART-19): desarrollado por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR.
16. Ma Q, Zhang J, O'Brien E, Martin AL, Agostinho AC. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Comp Eff Res.* 2020; 9(12): 849-860.
17. Ahmad A. CAR-T cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12):4303. Doi.10.3390/ijms21124303.
18. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* 2017; 24(1): 20-28.
19. Shah NN, Highfill SL, Shalabi H et al. CD4/CD8 T-Cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-Cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-Cell trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1938-1950.
20. Jiang H, Li C, Yin P et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-Cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-Cell acute lymphoblastic leukemia: an open-label pragmatic clinical trial. *Am J Hematol.* 2019; 94(10):1113-1122.
21. Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood.* 2019; 134(26): 2361-2368.
22. Tan AP. CAR-T cell therapy-related neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia: spectrum of imaging findings. *Pediatr Neurol.* 2020; 111: 51-58.
23. Parker KR, Migliorini D, Perkey E et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. *Cell.* 2020;183(1): 126-142.

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:

Vergara B, Herrero B, Madero L. Terapia CAR-T 19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída. Experiencia en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. *An RANM.* 2021;138(02): 168–175. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev07

TUMOR CEREBRAL DE ALTO GRADO VERSUS ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. UTILIDAD DEL CORREGISTRO DE PET Y RM

HIGH GRADE TUMOR VS STROKE. UTILITY OF PET AND MRI CORREGISTRATION

María Nieves Cabrera-Martín¹; Patricia Romero Fernández¹; Maglen K. Meneses Navas¹; Pedro Pérez-Segura²; Miguel Yus Fuertes³; Juan Antonio Barcia Albácar⁴; Juan Antonio Corona Sánchez⁵; Luis Ortega Medina⁶; José Luis Carreras Delgado¹

¹ Servicio de Medicina Nuclear*

² Servicio de Oncología Médica*

³ Servicio de Radiodiagnóstico*

⁴ Servicio de Neurocirugía*

⁵ Servicio de Oncología Radioterápica*

⁶ Servicio de Anatomía Patológica*

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Universidad Complutense, Madrid.

Palabras clave:

Glioma de alto grado;
Accidente cerebrovascular;
PET-TAC;
FDG;
RM.

Keywords:

High-grade glioma;
Stroke;
¹⁸F-PET/CT;
MRI.

Resumen

A veces, la presentación clínica de un tumor cerebral puede simular un accidente cerebrovascular o *viceversa*. En estos casos es útil valorar la evolución con RM. El corregistro de las imágenes de PET y de RM mejora el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas. En el área de interés, la captación de FDG de cualquier grado, tomando como referencia la captación del tejido cerebral adyacente, debe ser considerada sugerente de tumor si corresponde a lesión en RM, incluso cuando la captación sea igual o incluso inferior a la de la corteza cerebral normal. Presentamos un caso en el que corregistro de las imágenes de ambas técnicas contribuyó al diagnóstico diferencial entre infarto cerebral y glioma de alto grado, el estudio PET-TAC de cuerpo entero descartó etiología metastásica, y los resultados condujeron al abordaje quirúrgico.

Abstract

Sometimes, the clinical presentation of a brain tumour mimics that of stroke or *viceversa*. In these cases it is useful to evaluate follow-up with MR. The coregistration of PET and MR images improves the diagnostic performance of both techniques. In the area of interest, FDG uptake of any degree, with reference to the adjacent brain tissue uptake, should be considered suggestive of tumor if it corresponds to brain injury in MR, even when the FDG uptake is equal to or lower than that of the normal cerebral cortex. We present a case in which coregistration of images from both techniques contributed to the differential diagnosis of stroke and high-grade glioma, whole-body PET/CT ruled out metastatic etiology, and the results led to surgery.

INTRODUCCIÓN

A veces la forma de presentación de los tumores cerebrales puede simular patología isquémica, cuando se observan áreas de realce en parénquima cerebral que dificultan la diferenciación entre infarto subagudo y glioblastoma, siendo en estos casos muy útil valorar la evolución con RM. Di Chiro y colaboradores en 1982 demostraban la utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) en la evaluación de los tumores primarios cerebrales, permitiendo valorar el grado de malignidad. Las lesiones de alto grado presentan generalmente un

metabolismo superior al de la corteza cerebral normal; sin embargo, la PET-FDG presenta algunas limitaciones debido a la captación fisiológica de FDG en tejido cerebral normal y la dificultad para la detección de tumores cerebrales de bajo grado. El corregistro de las imágenes de PET y de RM mejora el rendimiento de ambas técnicas, y la RM nos permite delimitar con exactitud el área del tumor. En el área de interés, la captación de FDG de cualquier grado, tomando como referencia la captación del tejido cerebral adyacente, debe ser considerada sugerente de tumor si corresponde a lesión en RM, incluso cuando la captación sea igual o incluso inferior a la de la corteza cerebral normal.

Autor para la correspondencia

María Nieves Cabrera-Martín

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), U. Complutense, Madrid.

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

TUMOR CEREBRAL VERSUS ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

María Nieves Cabrera-Martín, et al.

An RANM. 2021;138(02): 176 - 179

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 80 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, taquicardia nodal común y doble vía nodal que se ablacionó con radiofrecuencia, prótesis de rodilla derecha, sordera sensorial por cirugía de colesteatoma de oído izquierdo y ototoxicidad por antibióticos en el derecho, hemicolectomía izquierda laparoscópica por adenoma tubulovelloso con displasia de bajo grado y diverticulitis, hernia de hiato, cirugía de hallux valgus y de hernia inguinal derecha y síndrome depresivo en tratamiento.

Fue llevada a urgencias por presentar de forma brusca clonías en hemicara izquierda y cefalea hemisférica ipsilateral. Describía cuadro de dificultad para la deglución y sensación de pérdida de sensibilidad en hemicara izquierda, de dos meses de evolución. En la exploración neurológica se objetivó discreta paresia facial izquierda. La TAC craneal mostró una lesión ocupante de espacio frontotemporal derecha, corticosubcortical, con captación de contraste y efecto compresivo sobre el ventrículo lateral derecho, sugerente de edema vasogénico, sin poder asegurar si se trataba de una metástasis única o de un tumor primario.

Se solicitó una RM cerebral en la que se observó área extensa de límites imprecisos y aumento de intensidad de señal en T2, en corteza y en sustancia blanca de región opercular, alcanzando la región insular. Se acompañaba de ligero efecto de masa, mostrando en las secuencias postcontraste una zona de realce yuxtacortical (**figura 1**) que se correspondía con área de menor hiperséñal en T2 y restricción relativa de la difusión, y algún área quística de pequeño tamaño. En el estudio espectroscópico, lesión heterogénea, mostrando las regiones más profundas un patrón de tejido cerebral normal, únicamente con una leve disminución del pico de N-acetilaspártato, mientras que el área de realce y restricción de la difusión presentaba una reducción mayor de este metabolito, aumento significativo de la colina y posible aumento del mioinositol y presencia de pico de lactato. Estos hallazgos podían ser compatibles con tumor primario cerebral (linfoma y glioma de alto grado), sin poder excluir lesión isquémica, con áreas de infarto subagudo, dado que únicamente incluía un territorio vascular y las alteraciones metabólicas y en la difusión pueden ser superponibles en ambas patologías. Además la paciente presentaba múltiples lesiones hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 distribuidas por la sustancia blanca de ambos hemisferios, en relación con enfermedad isquémica de pequeño vaso (**figura 2A**). Se aconsejó estudio evolutivo en tres semanas.

En la RM de control continuaba siendo visible un foco de hiperséñal en difusión en región cortical que se mantenía sin cambios (**figura 2B**). En el análisis de la serie de perfusión no había claro aumento del VSRr respecto a áreas de corteza elegidas para la comparación, al situar el ROI sobre el área de realce post-contraste, considerándose más probable la presencia de neoplasia primaria.

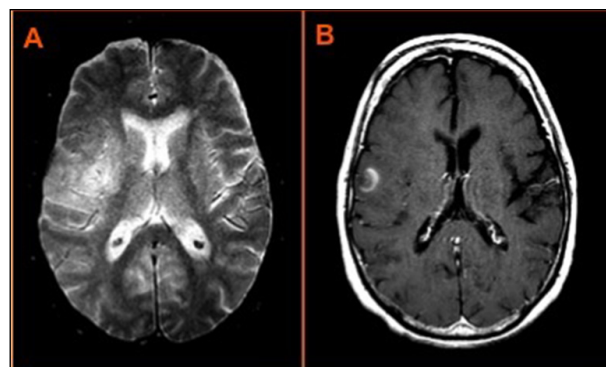


Figura 1. RM cerebral, en que se identifica área extensa de aumento de intensidad de señal en T2 en corteza y sustancia blanca de región opercular, alcanzando la región insular (A) y en las secuencias post-contraste en T1, zona de realce yuxtacortical (B).

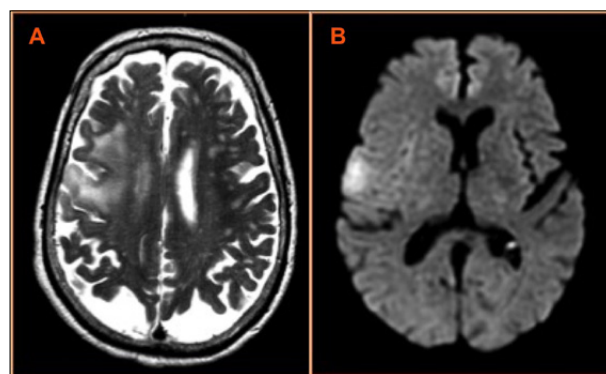


Figura 2. Múltiples lesiones hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 distribuidas por la sustancia blanca de ambos hemisferios, en relación con enfermedad isquémica de pequeño vaso (A). En la RM cerebral de control, se evidencia foco de hiperséñal en difusión, en región cortical, sin cambios.

Presentado el caso en el Comité de Neurooncología se decidió realizar PET-TAC para aclarar la etiología de la lesión y descartar enfermedad en otras localizaciones. Se realizó un estudio PET-TAC de cerebro y de cuerpo entero sin administración de contraste. Se observó depósito patológico de FDG en la lesión cerebral descrita en TAC y RM previas en región frontotemporal derecha, con un valor de captación SUV (*Standardized Uptake Value*) máximo de 10,1, superior al SUV de corteza cerebral normal de 5,8-9,4 (2 ds). Esta lesión se encontraba rodeada de una zona de menor metabolismo, en probable relación con edema perilesional, sin otros hallazgos de interés en el resto del estudio; para definir el metabolismo de la lesión se hizo corrección con la RM (**figura 3**). Los hallazgos fueron sugestivos de lesión primaria cerebral de alto grado de malignidad.

Se procedió a craneotomía fronto-temporal derecha y extirpación del área correspondiente al nódulo captante, con un post-operatorio sin complicaciones.

El diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de glioblastoma multiforme.

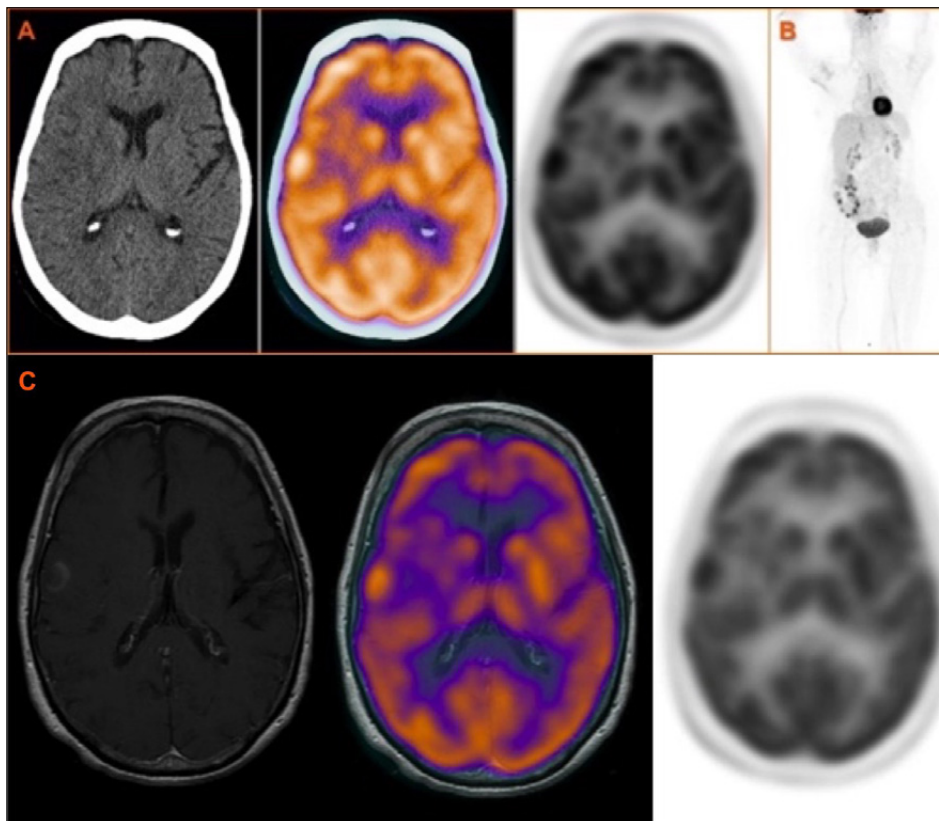


Figura 3. Imágenes PET-TAC ^{18}F -FDG que muestran cortes axiales de TAC, fusión PET-TAC y PET en que se observa depósito patológico de FDG en la lesión frontotemporal derecha con edema perilesional (A). No se observan otros hallazgos patológicos en el resto del cuerpo (B). Imagen de fusión de PET y RM (C).

En la RM de control se observaba cavidad postquirúrgica, con resección parcial de la circunvolución opercular frontal incluyendo el área nodular de realce en estudios previos. Pequeña área de restricción de la difusión adyacente al borde posterior y medial de la cavidad postquirúrgica en relación con área isquémica postquirúrgica. Tras la administración de contraste intravenoso no se identificaron realces patológicos intra ni extraaxiales.

La paciente fue remitida a Oncología Radioterápica y a Oncología Médica para valoración de tratamiento complementario, decidiéndose radioterapia externa sobre lecho tumoral con intención radical (dosis total de 60 Gy en 30 fracciones) y tratamiento concomitante con Temozolamida, que se suspendió a la dosis de 46 Gy por trombopenia y neutropenia.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso clínico en el que es fundamental el corregistro de PET y RM para la determinación del grado de malignidad y descartar un posible origen isquémico de la lesión descrita en RM. Se han descrito en la literatura algunos casos en los que lesiones cerebrales isquémicas fueron interpretadas clínica y radiológicamente como gliomas^{1,2} y otros en que gliomas de alto grado se diagnosticaron de infartos cerebrales, con confirmación anatomopatológica posterior de glioblastoma multiforme^{1,2}. El infarto venoso cerebral es poco frecuente pero

se identifica cada vez mejor con RM. Se diagnostica habitualmente en el contexto de estados de hipercoagulabilidad, infecciones, postparto o en relación con patología local (tumor, quistes, malformaciones arteriovenosas y tras cirugía), pero en hasta un 30% de los casos es idiopático. En la mayoría de los casos se identifica hiperintensidad en FLAIR y en las imágenes potenciadas en T2 que no se corresponden con una distribución arterial. Aunque los infartos arteriales (trombóticos, embolismos arterioarteriales) han sido bien descritos en la literatura de PET, hay pocos casos publicados de PET-FDG en infartos venosos⁽⁵⁾. Es importante la realización de técnicas de imagen adicionales cuando los hallazgos de la RM son sugestivos pero no patognomónicos de tumor o infarto. En casos dudosos, es de gran utilidad la aportación de estudios de imagen funcionales, como la RM con espectroscopia y la PET-FDG. En la RM con espectroscopia, se incrementan los niveles de fosfato inorgánico y de lactato y se reducen los niveles de N-acetil aspartato por pérdida neuronal en los procesos isquémicos agudos, al contrario de lo que ocurre en los tumores cerebrales, que asocian disminución de niveles de lactato y aumento del pico de la colina. La PET-FDG permite una valoración cuantitativa de áreas concretas del cerebro y la determinación del estado de perfusión o de hipoxia. En este caso el corregistro de las imágenes de ambas técnicas contribuyó al diagnóstico diferencial entre infarto y tumor cerebral, y el estudio PET-TAC de cuerpo entero permitió descartar un origen metastásico al no detectar ninguna lesión sugerente de tumor primario en el resto del cuerpo y los resultados condujeron al abordaje quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jellema K, van der Meulen ME, Witkamp TD, Taphoorn MJ. Brain tumor or stroke? Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145: 849-853.
2. Vermani N, Mann HS, Brar RS, Bagai M. Cerebellar glioblastoma presenting with clinical and imaging features of posterior circulation stroke. J Postgrad Med. 2010; 56: 152-153.
3. Di Chiro G, De la Paz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F] fluorodeoxy- glucose and positron emission tomography. Neurology. 1982; 32: 1323-1329.
4. Gradinscak DJ, Fulham MJ, Besser M, Mohamed A. Post-traumatic cerebral venous infarct mimicking an infiltrative glioma. Clin Nucl Med. 2004; 29: 68-69.
5. Koh MS, Goh KYC, Chen C, Howe HS. Cerebral infarct mimicking glioma in Sjogren's syndrome. Hong Kong Med J. 2002; 8: 292-294.
6. Sharma T, Khosla VK, Brar R. Primary glioblastoma multiformis of cerebellum mimicking infarct. Neurol India. 2010; 58: 808-810.
7. Heiss WD. Imaging the ischemic penumbra and treatment effects by PET. Keio J Med. 2001; 50: 249-256.
8. Kitamura S, Yamamoto YL, Hakim A, et al. Patterns of physiological and biochemical changes in acute human cerebral infarction with and without hyperglycemia studied by positron emission tomography. Am J Physiol Imag. 1988; 3: 50.
9. Nasu S, Hata T, Nakajima T, Suzuki Y. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET in acute ischemic stroke: assessment of hyperaccumulation around the lesion. Kaku Igaku. 2002; 39: 103-110.
10. Roelcke U, Leenders KL. PET in neuro-oncology. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127: 2-8.

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:

Cabrera-Martín MN, Romero Fernández P, Meneses Navas MK, Pérez-Segura P, Yus Fuertes M, Barcia Albácar MA. Tumor cerebral de alto grado versus accidente cerebrovascular. Utilidad del corregistro de PET y RM. An RANM. 2021;138(02): 176-179. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.cc01

AN UNUSUAL CASE OF ACUTE ABDOMEN: BILATERAL OVARIAN VEINS THROMBOPHLEBITIS

UN CASO INUSUAL DE ABDOMEN AGUDO: TROMBOFLEBITIS DE AMBAS VENAS OVÁRICAS

Anca Oprisan¹; Macarena Barreda Solana²

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

² Hospital Intermutual de Levante

Keywords:

Ovarian veins;
Postabortion;
Ovarian veins
thrombophlebitis;
Postabortion ovarian
vein thrombosis.

Palabras clave:

Venas ováricas;
Postaborto;
Tromboflebitis;
Tromboflebitis de
las venas ováricas;
Trombosis de las venas
ováricas postaborto.

Abstract

Postabortion ovarian vein septic thrombophlebitis is a very rare variety with high complication rates and it should be considered as a differential diagnosis for febrile abdominal pain syndrome in the post-abortion period. The contrast-enhanced CT or MRI have the highest sensitivity and specificity to diagnose the ovarian veins thrombi. The treatment it consists in a combination of anticoagulation therapy and antibiotics. In case that anticoagulation is contraindicated it's recommended placing an inferior vena cava filter.

Resumen

La tromboflebitis de las venas ováricas es una variedad muy rara con altas tasas de complicaciones y que se debe plantear como diagnóstico diferencial ante un síndrome de dolor abdominal febril en el periodo posterior al aborto. La TC o RM con contraste intravenoso tienen la mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar los trombos de las venas ováricas. El tratamiento consiste en una combinación de terapia anticoagulante y antibióticos. En caso de que la anticoagulación esté contraindicada se recomienda colocar un filtro de vena cava inferior.

INTRODUCTION

Postabortion ovarian vein septic thrombophlebitis is a cause of pathological puerperium, being an uncommon but serious condition (1,2). It is associated with certain risk factors such as emergency cesarean section, prolonged labor, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, pelvic inflammatory disease, secondary to gynecological surgery or malignant factors. Pathophysiologically the thrombosis is explained due to intimal damage of the pelvic veins caused by the spread of uterine infection, the pro-coagulant state of pregnancy and pelvic venous ectasia (3). All of this will predispose to the formation of septic thrombi (3). The right ovarian vein will be affected in 90% of the cases, since the retrograde venous reflux in the left ovarian vein during delivery protects it from bacterial dissemination (3). The clinical scenario usually presents between the second to fifth day after delivery, with nonspecific symptoms (vomiting, nausea, right or left lower quadrant abdominal pain, sepsis) and persistent fever that does not yield with antibiotics (1,2).

CLINICAL CASE

36-year-old woman hospitalized for late abortion (24 weeks of gestation) and chorioamnionitis, treated with antibiotics. She has a worsening left-sided lower abdominal pain. Physically, pelvic tenderness without peritonism or urinary complaints. Laboratory tests consistent with severe inflammatory state including leukocytosis (17.000 cells/mm³) and elevated C-reactive protein (326 mg/L). After 48 hours of treatment, she persists with fever and worsening of her general condition. An abdominal ultrasound is performed without significant findings. Given the bad evolution of the patient a CT is requested.

IMAGING FINDINGS

In the contrast enhanced CT (portal venous phase), a postpartum uterus is observed, with the presence of hypodense material occupying and distending

Autor para la correspondencia

Anca Oprisan
Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
C/ Pere Bonfill, 5, 3º piso, puerta 5 · 46008 Valencia
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: oprisan.anca@gmail.com



Figure 1a. Axial contrast-enhanced CT image shows the presence of hypodense material occupying and distending left ovarian vein (arrow) with thickening and enhancement of the walls.



Figure 1b. Axial contrast-enhanced CT image shows the presence of hypodense material occupying and distending right ovarian vein (arrow) with thickening and enhancement of the walls.

both ovarian veins (Fig.1a-1b) from the uterus up to the renal vein on the left (Fig. 2a) and to the inferior vena cava to the right (Fig. 2b). There is associated thickening and enhancement of the walls of the ovarian and uterine veins. No free fluid, collections or lymphadenopathy were observed.

DISCUSSION

Ovarian vein thrombophlebitis is a difficult diagnosis, so there must be a high clinical suspicion and the final diagnosis will be reached through imaging studies. Usually, ultrasonography with Doppler examination is the first technique performed since is less expensive and requires no contrast material (3). Contrast-enhanced CT and MRI have the highest sensitivity and specificity to diagnose the ovarian veins thrombi (4). Normally, the CT examination shows a tubular

retroperitoneal mass with a central low attenuation extending from the ovaries to the renal vein on the left or to the inferior vena cava on the right.

The differential diagnosis is made mainly with appendicitis, tubo-ovarian abscess and renal colic. CT is highly sensitive for these diseases. In appendicitis we can identify a structure that arise from the cecum inferior to the ileo-cecal junction and on CT it can be associated with fat stranding near the vermiform structure and also with hyperdense foci within the lumen. Tubo-ovarian abscess is the late complications of pelvic inflammatory disease and on CT we can find a tubular configuration fluid attenuation pelvic masses which may show a thick enhancing wall and may contain fluid-fluid levels or gas. Renal colic is a pattern of abdominal pain most commonly caused by ureteric calculi. The pain is felt in the loin radiating down to the groin because of the peristalsis or spasm of the ureter. The calculi it can be easily identified on CT.



Figure 2a. Coronal contrast-enhanced CT image shows the left ovarian vein (arrow) from the uterus up to the renal vein on the left. There is associated thickening and enhancement of the walls of the ovarian and uterine veins. A gravid uterus is observed (star).

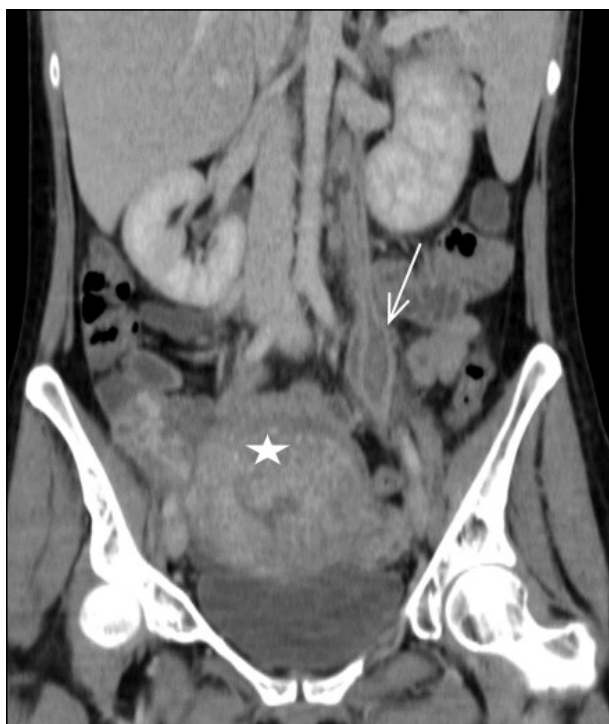


Figure 2b. Coronal contrast-enhanced CT image shows the presence of hypodense material occupying and distending right ovarian vein from the uterus up to the inferior vena cava to the right. There is associated thickening and enhancement of the walls of the ovarian and uterine veins. A gravid uterus is observed (star).

MR imaging is appropriate in the diagnosis and follow-up of the ovarian vein thrombophlebitis. MR have better depicts tissue contrast without IV contrast material comparing with CT. The MR due to its sensitivity to blood flow and to the paramagnetic effects of iron can differentiate flowing blood, acute thrombus and subacute thrombus (4).

The treatment for the ovarian vein thrombophlebitis will consist in a combination of anticoagulation therapy for a duration of 3-6 months and antibiotics (5). If not treated about 50% of patients will present septic pulmonary embolisms or other complications like acute obstruction of a ureter, ovarian infarction (3). In case that anticoagulation is contraindicated, because of the high risk of spreading the thrombosis it's recommended placing an inferior vein cava filter(6).

Given the early diagnosis of our patient, she received timely treatment, with clinical improvement and resolution of the thrombi in a follow-up CT performed 3 months later.

REFERENCES

1. Bilgin M, Sevket O, Yildiz S, Sharifov R, Kocakoc E. Imaging of postpartum ovarian vein thrombosis. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:134603.
2. Dessole S, Capobianco G, Arru A, Demurtas P, Ambrosini G. Postpartum ovarian vein thrombosis: an unpredictable event: two case reports and review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2003;267(4):242-246.
3. Virmani V, Kaza R, Sadaf A, Fasih N, Fraser-Hill M. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging of ovarian vein thrombosis in obstetrical and nonobstetrical patients. Can Assoc Radiol J. 2012;63(2):109-118.
4. Bannow BTS, Skeith L. Diagnosis and management of postpartum ovarian vein thrombosis. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2017; 2017(1):168-171.
5. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. Obstet Gynecol Surv. 2006;61(5):337-342.
6. Lenz CJ, Wysokinski WE, Henkin S, Cohoon KP, Casanegra A, Simmons BS, et al. Ovarian Vein Thrombosis. Obstet Gynecol. 2017;130(5):1127-1135.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors of this article declare that they have no conflict of interest with respect to what is expressed in this work.

If you want to quote our article::

Oprisan A, Barreda Solana M. An unusual case of acute abdomen: bilateral ovarian veins thrombophlebitis. An RANM. 2021;138(02): 180–182. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.cc02

CASO CLÍNICO

TUBERCULOSIS GANGLIONAR EN LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA CON 18F-FLUORDEXOSIGLUCOSA, A PROPÓSITO DE UN CASO

NODAL TUBERCULOSIS ON POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY WITH 18F-FLUORDEXOSIGLUCOSE, A CASE REPORT

Maglen Katherine Meneses Navas¹; Patricia Romero Fernández¹; María Nieves Cabrera Martín¹; Aida Ortega Candil¹; José Luis Carreras Delgado¹¹ Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.**Palabras clave:**Tuberculosis ganglionar;
Adenopatías mediastínicas;
Tomografía por emisión de positrones.**Keywords:**Lymph node tuberculosis;
Mediastinal adenopathies;
Positron emission tomography.**Resumen**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. La enfermedad extrapulmonar puede ocasionar síntomas y signos inespecíficos lo que dificulta la sospecha diagnóstica.

Se presenta el caso de un varón con antecedentes oncológicos en remisión completa, al que se diagnostica tuberculosis ganglionar, después de ingresar en nuestro hospital por presentar fiebre, disnea y dolor centro torácico. Se solicita una Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computarizada con ¹⁸F-fluorodexosiglucosa; que mostró múltiples conglomerados adenopáticos mediastínicos con intensa captación del radiotrazador, donde sugieren descartar malignidad.

La tuberculosis ganglionar activa mostrará aumento de la actividad metabólica con la Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computarizada con ¹⁸F-fluorodexosiglucosa, lo que podría dificultar el diagnóstico diferencial con tumores malignos u otras enfermedades granulomatosas, como en el caso de nuestro paciente. Por lo tanto es importante tener en cuenta la tuberculosis ganglionar como diagnóstico diferencial en pacientes con adenopatías sospechosas de malignidad.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease, caused by the *Mycobacterium tuberculosis* bacillus. Extrapulmonary disease can cause nonspecific symptoms and signs, which makes diagnostic suspicion difficult.

We present the case of a man with a history of cancer in complete remission, diagnosed with lymph node tuberculosis, after being admitted to our hospital due to fever, dyspnea, and central chest pain. A Positron Emission Tomography / Computed Axial Tomography with 18F-fluorodexosiglucosa is requested; which showed multiple mediastinal adenopathic conglomerates with intense radiotracer uptake, suggesting ruling out malignancy.

Active lymph node tuberculosis will show increased metabolic activity with Positron Emission Tomography / Computed Tomography with 18F-fluorodexosiglucosa, which could make the differential diagnosis with malignant tumors or other granulomatous diseases difficult, as in the case of our patient. Therefore, it is important to consider lymph node tuberculosis as a differential diagnosis in patients with adenopathies suspected of malignancy.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* y representa una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial (1). Esta puede ser pulmonar o extrapul-

monar (2). La aparición de enfermedad extrapulmonar dependerá de diversos factores como la edad del paciente, morbilidades asociadas, el estado inmunológico del individuo, etc (3). Los síntomas y signos pueden ser inespecíficos y en ocasiones se presenta en pacientes con radiografía de tórax y baciloscopia de esputo negativa, lo que dificulta la sospecha diagnós-

tica (3), por lo que es necesario el uso de técnicas diagnósticas como la técnica multimodalidad Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computarizada con ^{18}F -fluorodexosiglucosa (PET/TC con ^{18}F -FDG).

La PET/TC ^{18}F -FDG, es una técnica de imagen molecular que aporta información de carácter morfológico o anatómicos gracias a la componente TC y metabólico o funcional gracias a la PET. La captación de FDG por parte de las células dependerá del incremento de su actividad glucolítica, por lo que estará asociada tanto a procesos inflamatorios como oncológicos.

de baja atenuación (*Figura 1, flecha roja*) e intensa captación de FDG (SUVmax 30,5). También se identificó otra adenopatía supraclavicular izquierda (nivel V) de 17 mm con intensa captación de FDG (SUVmax 34,8), así como algún pequeño ganglio supraclavicular derecho con discreta captación de FDG. Se recomendó descartar malignidad.

Se realizó biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía, de la adenopatía supraclavicular izquierda, cuyo análisis anatomopatológico fue linfadenitis granulomatosa necrotizante de micobacterias, con presencia de numerosos bacilos acidorresistentes.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente al que se diagnóstica tuberculosis ganglionar, no asociada a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Se trata de un varón de 86 años, exfumador, con antecedentes oncológicos (adenocarcinoma de colon, tumor del estroma gastrointestinal y carcinoma urotelial infiltrantes) en remisión completa, que ingresa en nuestro hospital por presentar cuadro clínico de 4 días de evolución caracterizado por fiebre, disnea y dolor centro torácico no relacionado con el esfuerzo ni movimientos respiratorios. La radiografía de tórax mostraba un pequeño aumento de densidad en campo pulmonar superior derecho, ya conocido. Se descartan diferentes entidades patológicas sin llegar al diagnóstico clínico por lo que ante la persistencia de los síntomas, se solicita PET/TC ^{18}F -FDG por fiebre de origen desconocido, que mostró múltiples conglomerados adenopáticos que se extendían hasta la región paratraqueal derecha e izquierda alta, conglomerado subcarinal con diámetro de 5x2,4 cm (*Figura 1, flechas azules*). Estas adenopatías presentaban realce periférico con centro

DISCUSIÓN

La localización más común de la tuberculosis ganglionar es la presencia de adenopatías cervicales (63-77%), pudiendo afectar también a ganglios supraclaviculares, como en el caso de nuestro paciente, así como a ganglios axilares, torácicos y abdominales. La afectación mediastínica suele ir asociada a afectación pulmonar (18-42%) (4), aunque, no es el caso de nuestro paciente en el que se descartó afectación pulmonar. Se indicó tratamiento tuberculostático con posterior mejoría de los síntomas.

La tuberculosis ganglionar activa mostrará aumento de la actividad metabólica con PET/TC ^{18}F -FDG y las lesiones suelen tener densidades heterogéneas, debido a las áreas de necrosis central, lo que podría dificultar el diagnóstico diferencial con tumores malignos u otras enfermedades granulomatosas (5), como en el caso de nuestro paciente. Por lo tanto es importante tener en cuenta la tuberculosis ganglionar como diagnóstico diferencial en pacientes con adenopatías sospechosas de malignidad.

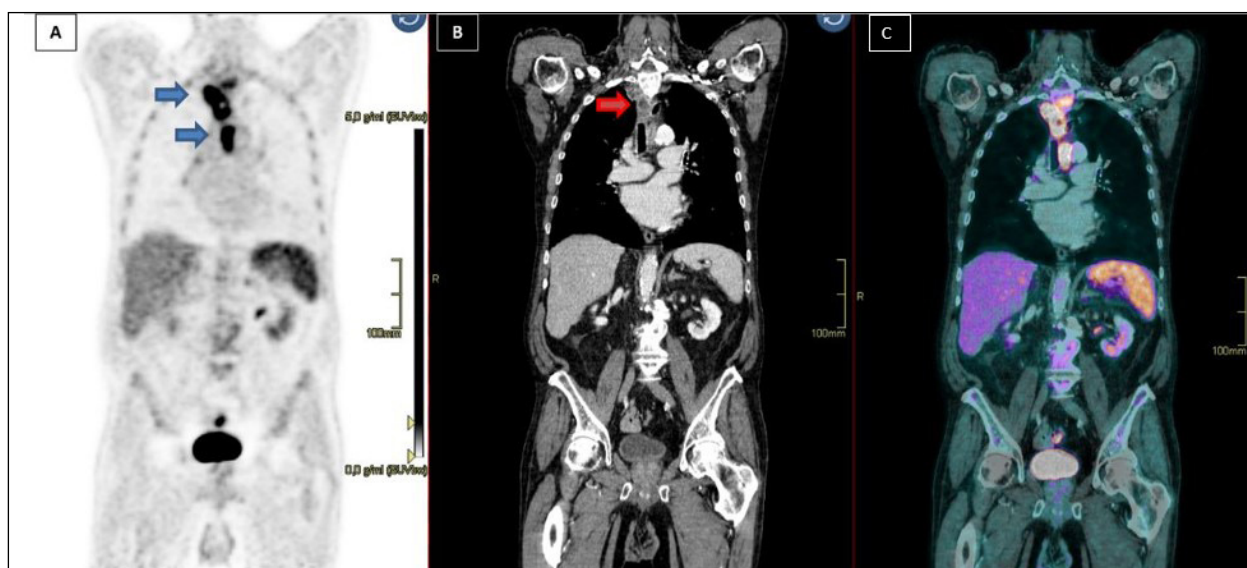


Figura 1. Estudio PET/TC ^{18}F -FDG en plano coronal; (A) Imagen de PET; (B) Imagen de TC (C) Imagen de fusión, en el que se observan conglomerados adenopáticos mediastínicos con intensa captación de ^{18}F -FDG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2020: executive summary. [Internet]; 2020. [citado 08 Jul 2021]; Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
2. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguerado-Asensio A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. Rev. esp. sanid. penit. [Internet]. 2015 [citado 08 Jul 2021]; 17(1): 3-11. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202015000100002&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002>.
3. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. Pulm Med. [Internet]; 2013. Disponible en: [doi:10.1155/2013/828939](https://doi.org/10.1155/2013/828939)
4. Fisher D, Elwood K. Nonrespiratory tuberculosis. En: Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association, and the Public Health Agency of Canada, editors. Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition. Ottawa: Canadian Thoracic Society. [Internet]; 2014; 7:153-183. Disponible en: https://cts-sct.ca/wp-content/uploads/2018/01/Canadian-Tuberculosis-Standards_7th-edition_Complete.pdf
5. Mao XB, Li N, Huang ZS et al. 18F-FDG PET-CT Diagnosis of Tuberculosis in Celiac Lymph Nodes. Int J Gen Med. [Internet]; 2020;13:1335-1339. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S287115>

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:

Meneses Navas MK, Romero Fernández P, Cabrera Martín MN, Ortega Candil A, Carreras Delgado JL. Tuberculosis ganglionar en la tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada con 18f-fluordexosiglucosa a propósito de un caso. An RANM. 2021;138(02): 183–185. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.cc03

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

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

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 (www.analesranm.es).

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

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías.

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

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial

y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/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 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, 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

