

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 (03)

DOI: 10.32440/ar.2021.138.03



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

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

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

índice

EL PROBLEMA MORAL DE LAS VACUNAS THE MORAL PROBLEM OF VACCINES Diego Gracia Guillén	199
LA INTERRUPCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL Y LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS HIJOS DE MUJERES INFECTADAS COMO UNA CONTRIBUCIÓN PARA LA ELIMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EUROPA INTERRUPTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION AND DETECTION AND TREATMENT OF CHILDREN OF INFECTED MOTHERS AS A CONTRIBUTION TO ELIMINATE CHAGAS DISEASE IN EUROPE Sergio Sosa-Estani; Jorge Alvar; Javier Sancho; Pilar Aparicio Azcárraga; Miriam Ciscar; Silvia Gold et al.	201
HIPERTENSIÓN PULMONAR. DE LAS MOLÉCULAS VASOMOTORAS AL TRATAMIENTO PULMONARY HYPERTENSION. FROM VASOMOTOR MOLECULES TO TREATMENT José Ramón de Berrazueta Fernández	208
UNA DÉCADA PARA EL ENVEJECIMIENTO SALUDABLE. 2020-2030 A DECADE FOR HEALTHY AGEING. 2020-2030 José Manuel Ribera Casado	214
MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS OBESIDADES INFANTILES PRECISION MEDICINE IN CHILDHOOD OBESITIES Gabriel Á. Martos-Moreno; Jesús Argente	221
NUEVOS RETOS DEL DOLOR CRÓNICO INFANTIL EN ESPAÑA: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR NEW CHALLENGES OF PAEDIATRIC CHRONIC PAIN IN SPAIN: MULTIDISCIPLINARY TREATMENT Francisco Reinoso-Barbero	231
CONSECUENCIAS DEL DESABASTECIMIENTO DE BCG PARA INSTILACIÓN ENDOVESICAL Y SU EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA EN TUMORES VESICALES NO INFILTRANTES DE ALTO RIESGO ONCOLOGICAL OUTCOMES OF HIGH RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER TUMOURS AFFECTED BY BCG SHORTAGE FOR INTRAVESICAL INSTILLATION Pérez-Aizpurua X; Monzó-Gardiner JJ; Maqueda-Arellano J; Buendía-Gonzalez E; Cuello-Sánchez L; Tufet i Jaumot JJ et al.	237
ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR AND STRUCTURAL PARAMETERS BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS VASCULARES Y ESTRUCTURALES MEDIDOS MEDIANTE ANGIO-OCT EN EL GLAUCOMA CONGÉNITO Laura Morales	246
LA FORMACIÓN EN VACUNOLOGÍA DE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA ESPAÑOLES TRAINING IN VACCINOLOGY OF SPANISH MEDICAL STUDENTS José Tuells; Cecilia Magdalena Egoavil; Enrique Hoz Tuells; Olivia Lebrero Catalá; Candela Lebrero Catalá; Emilia Montagud	257
TRATAMIENTO ACTUAL DE LESIONES TRAUMÁTICAS DE PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS PERIFÉRICOS CURRENT TREATMENT OF TRAUMATIC BRACHIAL PLEXUS AND PERIPHERAL NERVE INJURIES Elena Armas; Elisa Sanz; Juan José Jover; María Fernanda Alarcón; Sonia Martín; Lara Cristóbal et al.	270
FISIOLOGÍA HUMANA. AUTORES: JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES, VICTORIA CACHOFEIRO, DANIEL P. CARDINALI, EVA DELPÓN, ENRIQUE REY DÍAZ-RUBIO, EDUARDO ESCRICH ESCRICHE, VICENTE LAHERA JULIÁ, FRANCISCO MORA TERUEL, MARTA ROMANO PARDO HUMAN PHYSIOLOGY AUTORS: JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES, VICTORIA CACHOFEIRO, DANIEL P. CARDINALI, EVA DELPÓN, ENRIQUE REY DÍAZ-RUBIO, EDUARDO ESCRICH ESCRICHE, VICENTE LAHERA JULIÁ, FRANCISCO MORA TERUEL, MARTA ROMANO PARDO Federico Pallardo	282
EL PAPEL DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. A PROPÓSITO DE UN CASO IMAGING STUDIES IN CASTLEMAN DISEASE. A CASE REPORT Ana Utrera-Costero ; Ana María Yepes-Agudelo; Esther Moreno-Moreno; Diana Veiga-Canuto; Pilar Bello-Arques; Luis Martí-Bonmati	283
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	288

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL

DTM
DICCIONARIO
DE
TÉRMINOS
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

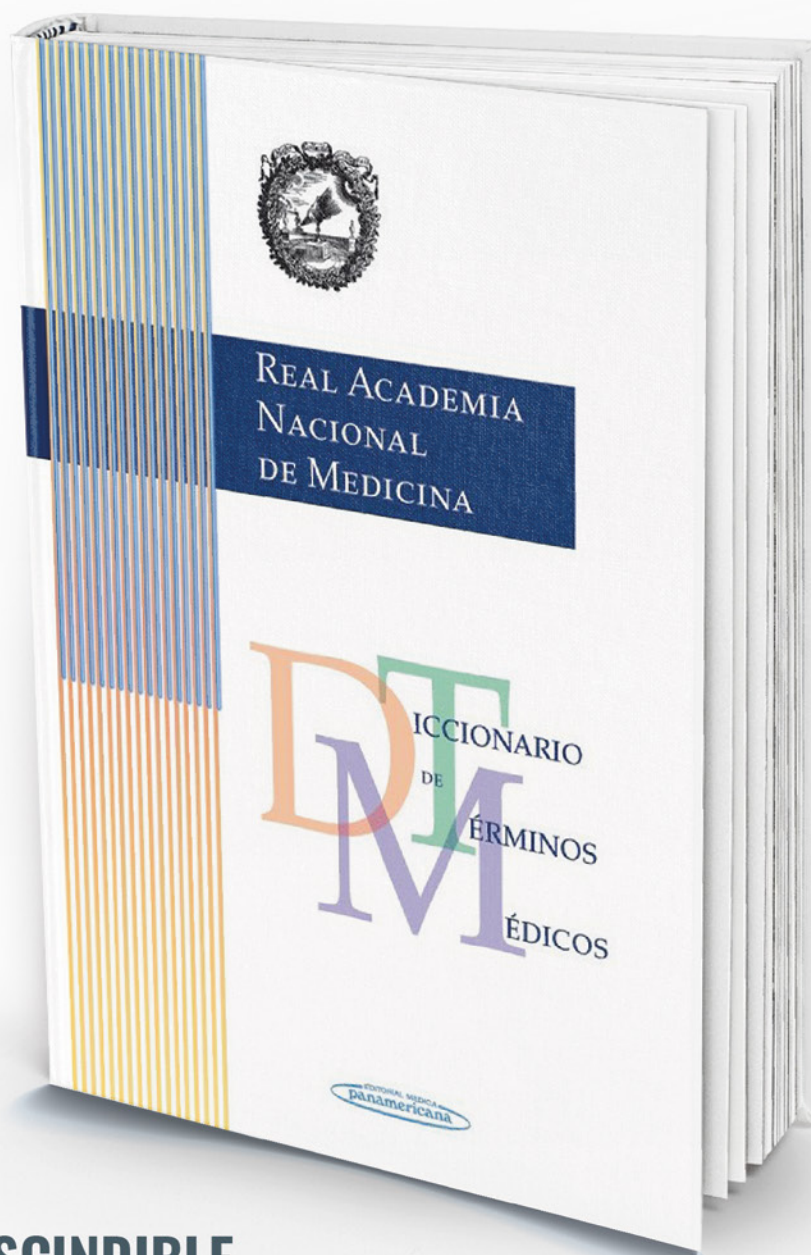
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



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



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

EDITORIAL

EL PROBLEMA MORAL DE LAS VACUNAS

THE MORAL PROBLEM OF VACCINES

Diego Gracia Guillén

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

Hay enfermedades que darían para escribir un tratado entero de ética. En ellas se dan todos los problemas morales imaginables: desde el secreto médico y la confidencialidad de los datos hasta el acceso equitativo al sistema sanitario y la no discriminación en la asistencia. Esto pasó con el SIDA y se está reproduciendo ahora con la enfermedad generada por el SARS-Cov 2. A todos los problemas típicos de una enfermedad infecto-contagiosa y potencialmente mortal, se añade en este caso su carácter pandémico. En la época de la globalización que vivimos, las epidemias tienen una especial facilidad para convertirse en pandemias.

De todos los problemas morales que plantea, aquel que hoy está generando mayor debate es el de la vacunación (1). Este procedimiento, que tantas vidas ha salvado desde su introducción por Edward Jenner a finales del siglo XVIII, planteó ya entonces serias dudas éticas (2) y sigue suscitándolas en la actualidad. Una de las más importantes es la de si la vacunación puede hacerse obligatoria por las autoridades públicas o ha de dejarse a la libre elección de las personas. ¿Es preciso respetar a los «objetores» a la vacunación? (3, 4)

Hasta época relativamente reciente, la respuesta hubiera sido rotundamente negativa. Hoy, por el contrario, se responde positivamente de modo prácticamente unánime y con igual rotundidad. Lo cual demuestra, cuando menos, que se ha producido un cambio drástico, no solo ante el asunto de la obligatoriedad de la vacunación, sino ante la legitimidad de los poderes públicos para exigir prestaciones sociales que puedan comprometer en alguna medida, aunque sea pequeña, la salud o la vida de las personas.

La tradición occidental, como la de la práctica totalidad de las culturas históricas, ha sido exactamente la contraria. Ya en sus orígenes, en la antigua Grecia, la respuesta se encuentra en múltiples textos, entre otros, en las obras de Platón. Hay un diálogo, el *Critón* que nos cuenta los últimos días de Sócrates. Tras la sentencia a muerte dictada por el tribunal de Atenas y que narra la *Apología de Sócrates*, éste, confinado en la cárcel, recibe la visita de uno de sus más queridos discípulos, Critón. Consciente éste de la valía de su maestro y de lo que perdería Atenas con su muerte, le propone sobornar a los guardianes y huir, salvando de ese modo la vida. Se trata nada menos que de evitar una muerte segura, algo que

ni por ensoñación sucede en el caso de las vacunas. Pues bien, Sócrates se niega, en razón del respeto que debe a las leyes de la ciudad, protectoras del bien común, superior al bien individual, incluso en aquellos casos en que puedan considerarse injustas. «Jamás es bueno ni cometer injusticia, ni responder a la injusticia con la injusticia» (5). Y ello por lo mucho que cada individuo recibe de la sociedad a que pertenece. En el diálogo platónico, las leyes de la ciudad toman la palabra e interpelan por boca de Sócrates a Critón: «¿no te hemos dado nosotras la vida y, por medio de nosotras, desposó tu padre a tu madre y te engendró?» (6). «La patria merece más honor que la madre, que el padre y que todos los antepasados, es más venerable y más santa, y es digna de la mayor estimación entre los dioses y entre los hombres de juicio» (7). De aquí procede toda la doctrina clásica sobre la primacía del bien común sobre el bien individual, y como consecuencia directa de ello, la justificación moral de las llamadas «prestaciones sociales obligatorias», entre las que están no solo el pagar impuestos o cumplir con la legislación común, sino también acudir en defensa de la patria cuando las circunstancias así lo exigen, o dar la vida cuando así lo exige el bien público.

Esta ha sido la teoría y la práctica en la cultura occidental hasta época muy reciente. Pero si algo ha caracterizado a nuestra sociedad, es el continuado movimiento centrífugo respecto de los planteamientos anteriores. La expresión «bien común» ha ido haciéndose cada vez más infrecuente, hasta caer casi en desuso. Frente al comunitarismo clásico, se ha ido imponiendo un paulatino y creciente individualismo. Hoy resulta inconcebible que alguien pueda asumir riesgos individuales por el bien de otros. Este es el problema actual con la vacunación. Cuando el procedimiento se puso a punto tras el descubrimiento de Jenner, hubo debate ético, pero de otro estilo. Se discutía si era lícito inocular una enfermedad potencialmente mortal a individuos sanos. En la actualidad el tema no es exactamente ése. El problema es, como siempre hoy, económico, y consiste en el cálculo del coste de oportunidad o la utilidad de la vacunación para el individuo concreto. El cálculo es muy simple: si no se vacunara nadie, es obvio que el vacunarme sería para mí rentable, dado que, por más que la vacuna pueda tener en algunos casos efectos secundarios graves e incluso mortales, el riesgo de muerte caso de no vacunarme sería muy superior. Este es el cálculo caso de que yo me vacunara y los demás no. Pero si la mayor parte de la población

Autor para la correspondencia

Diego Gracia Guillén

Maldonado 48, 7º B · 28006 Madrid

Tlf.: +34 610 505 194 | E-Mail: dgracia@fcs.es

se vacuna, entonces el virus no podrá circular y los no vacunados quedarán protegidos sin asumir riesgos. En este segundo escenario, lo racional es no vacunarse, siempre y cuando los demás lo hagan, es decir, tomen una decisión precipitada y a la postre poco racional, acuciados por el miedo. ¿Para qué obligar a la vacunación, medida harto impopular en esta época de liberalismo, razonan los políticos, si por medios persuasivos podemos conseguir que se vacune la mayor parte de la población y alcanzar la llamada «inmunidad de rebaño»? Y de este modo se premia a los «polizones», «gorrones», «parásitos» y *free-rider*, que con todos esos nombres se les llama, y cunde la insolidaridad, legitimada bajo el nombre más digno de «objeción». Lo que hacen no es solo legal sino hasta modélico; son «objetores», y por qué no, «objetores de conciencia», aunque su conducta poco o nada tenga que ver con la ética (8).

Vivir en sociedad es imperativo en la especie humana. Al que pretendía ir por libre y no asumir los beneficios y costes de la vida social, los griegos le llamaban *idiótes*. Hoy recibimos mucho de la sociedad y tenemos obligación de dar mucho. Lo demás es ser profundamente insolidario. En estas situaciones de crisis social es cuando se pone a prueba la solidaridad de los individuos. Vacunarse debería ser una obligación social. Pero si por lo que sea no lo es, al menos debe quedar claro que, salvo excepciones, se trata de un deber moral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colgrove J. Immunization and ethics: Beneficence, coercion, public health, and the state. In: Mastroianni AC, Kahn JP, Kass NE, editors. The Oxford handbook of public health ethics, New York City (NY): Oxford University Press; 2020:435-444.
2. Davies H. Ethical reflections on Edward Jenner's experimental treatment. J Med Ethics 2007;33(3):174-176.
3. Gostin LO, Salmon DA, Larson HJ. Mandating COVID-19 vaccines. JAMA. 2020;325:532-533.
4. World Health Organization. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats (file:///Users/diegogracia/Downloads/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1-eng.pdf).
5. Platón, Critón. En: Diálogos I, Madrid: Gredos; 1981: 49 d.
6. Platón, Critón. En: Diálogos I, Madrid: Gredos; 1981: 50 d.
7. Platón, Critón. En: Diálogos I, Madrid: Gredos; 1981: 51 a-b.
8. Gracia D. Pandemias. EIDON 2020;(53):1-3.

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:

Gracia Guillén D. El problema moral de las vacunas. An RANM. 2021;138(03): 199-200. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.ed01

REVISIÓN

LA INTERRUPCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL Y LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS HIJOS DE MUJERES INFECTADAS COMO UNA CONTRIBUCIÓN PARA LA ELIMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EUROPA

INTERRUPTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION AND DETECTION AND TREATMENT OF CHILDREN OF INFECTED MOTHERS AS A CONTRIBUTION TO ELIMINATE CHAGAS DISEASE IN EUROPE

Sergio Sosa-Estani^{1,2}; Jorge Alvar³; Javier Sancho⁴; Pilar Aparicio Azcárraga⁵; Miriam Ciscar⁶; Silvia Gold⁷; María Vicenta Labrador Cañadas⁵; Bernard Pécoul¹; Martín Rivero⁸; Luis Gerardo Castellanos⁹

¹ Drugs for Neglected Diseases initiative - Rio de Janeiro.

² Centro de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (CIESP-CONICET)

³ Real Academia Nacional de Medicina de España. Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III

⁴ Coalición Global de Chagas

⁵ Dirección General de Salud Pública; Ministerio de Sanidad, España

⁶ Agencia Española de Cooperación Internacional (AECID)

⁷ Fundación Mundo Sano (FMS)

⁸ Secretaría General Iberoamericana (SEGIB)

⁹ Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas;
Transmisión
materno-infantil;
Control.

Keywords:

Chagas disease;
Mother-to-child
transmission;
Control.

Resumen

La enfermedad de Chagas se encuentra dentro de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD), según la clasificación de la OMS, y de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas (EID) que la OPS incluye en sus planes de eliminación. La enfermedad de Chagas es la más común de las ETD (o EID) en amplias zonas de América, donde habita el vector que transmite el parásito *Trypanosoma cruzi* y donde se encuentra la mayoría de los pacientes y personas infectadas. Dados los movimientos de población, se ha convertido en un problema de salud pública global que afecta también a países sin transmisión vectorial como Estados Unidos o España. Se ha progresado mucho en el control de la transmisión vectorial y por transfusiones de sangre. Otras vías de transmisión, como la oral y la materno-infantil, continúan presentando grandes desafíos para el control y el acceso a la atención de los pacientes. En los países sin transmisión vectorial, la principal vía es la congénita. Considerando que hay un gran déficit de personas diagnosticadas y tratadas por la enfermedad de Chagas, el control y detección tempranos de casos en mujeres en edad fértil, embarazadas y niños, así como en otras personas asintomáticas puede acelerar la lucha contra esta enfermedad, potencialmente mortal. Para ello deben aplicarse todas las herramientas disponibles. Existen varios países y regiones que ya utilizan con eficacia el enfoque citado en mujeres y niños. Los avances realizados gracias a la colaboración entre instituciones públicas y privadas evidencian el éxito, pero se necesita un mayor compromiso político para eliminar la enfermedad como problema de salud pública en 2030, tal y como establece la estrategia ETMI-Plus promovida por la OPS, la nueva Hoja de Ruta para las ETD aprobada por la OMS, los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) e incluso el programa de la SEGIB «Ningún bebé con Chagas».

Abstract

Chagas disease is grouped among the Neglected Tropical Diseases (NTD), according to the classification of WHO and among the Neglected Infectious Diseases susceptible to be eliminated according to PAHO (EID). Chagas disease is the most common NTD (or EID) in wide areas of South and Central America where the vector - an insect, which transmits the parasite *Trypanosoma cruzi* via its bite - and the great majority of patients live. However, due to population movements, this disease has now become a global problem, especially in the USA and Spain. The control of transmission by the vector or by blood transfusions has progressed considerably. However, transmission by other routes, namely oral and mother-to-child are still a challenge in regards of control and access to health care. In the countries where transmission by the vector doesn't take place, vertical transmission is the main route

Autor para la correspondencia

Sergio Sosa-Estani

Drugs for Neglected Diseases initiative - Rio de Janeiro, Brasil

Tlf.: +55 21 25 29 04 39 | E-Mail: ssosa@dndi.org

of transmission. Taking into account that there is a huge gap in diagnosing and treating patients suffering from Chagas disease, early diagnosis and treatment of infected women in childbearing age, pregnant women and children, as well as asymptomatic infected people, is an important contribution towards the control of this disease which is potentially fatal if left untreated. Aiming for this objective, all available tools should be optimized and implemented. There are several countries and regions already implementing this strategy in this particular group of women and children. The advances achieved are a good example of the collaboration between organizations and institutions in the public and private sectors, although a greater political commitment is needed in order to achieve Chagas elimination as a public health problem by 2030 as promoted by the ETMI-Plus strategy established by PAHO, the new WHO-NTD road map, the UN sustainable development goals (SDG) and the program «No baby with Chagas» launched by the SEGIB.

INTRODUCCIÓN

Junto a las características biomédicas intrínsecas de cada enfermedad, los condicionantes sociales y ambientales son claves en el control de las enfermedades, pero en el grupo de las «desatendidas» (1), las características intrínsecas de la pobreza como las barreras de acceso a la educación, la vivienda inapropiada, el deterioro medioambiental, la falta de recursos económicos y el acceso a los servicios de salud, suponen factores adicionales de dificultad insoslayables para su control y eliminación como problema de Salud Pública (2). La enfermedad de Chagas, tradicionalmente asociada a entornos rurales, remotos y de escasos recursos, es hoy un problema de salud pública global, tanto en áreas rurales como urbanas (3). Para acelerar el control de esta enfermedad, se necesita poner en marcha y reforzar enfoques integrados, diferentes e innovadores, como la atención y el control de la transmisión materno-infantil. Con el acceso a las herramientas de control, diagnóstico y tratamiento actuales es posible prevenir y reducir los daños que causa esta enfermedad. Con nuevas herramientas será posible acelerar el camino para alcanzar las metas de eliminación propuestas para 2030, de acuerdo con la nueva Hoja de Ruta de las Enfermedades Desatendidas (ETD) (4) aprobada por la OMS y en línea con la meta 3.3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS).

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), que se transmite al ser humano cuando un insecto triatomino deposita sus heces infectadas junto al orificio de entrada de la picadura y se facilita la entrada con el rascado. Esta transmisión por vía vectorial ha sido históricamente el principal mecanismo de transmisión en zonas endémicas de América. A ello se suman las vías de transmisión siguientes: congénita; oral, a través de la ingestión de alimentos y bebidas contaminados por triatomos infectados; mediante donaciones de órganos y transfusión sanguínea de donantes portadores del parásito; y por accidentes de laboratorio.

La enfermedad presenta una fase aguda de una duración aproximada de dos meses, que puede ser asintomática de forma predominante o con síntomas leves e inespecíficos. En esta fase, el parásito es detectable en el torrente sanguíneo mediante técnicas

parasitológicas o moleculares y si se hace el diagnóstico, el tratamiento es sumamente eficaz para alcanzar la cura del paciente. Si las personas no son diagnosticadas y tratadas en la fase aguda, pasan a una fase crónica asintomática que puede durar muchos años o décadas y en la que se hace muy difícil realizar el diagnóstico, entre otros motivos porque la falta de expresión clínica evita que acudan a consulta. Cuando el diagnóstico se realiza en esta etapa, el tratamiento es menos eficaz y la probabilidad de alcanzar la cura es mínima. En cualquier caso, aproximadamente el 30 % de las personas infectadas desarrolla en plena edad productiva manifestaciones clínicas y complicaciones de tipo cardíaco, y un 10 %, de tipo digestivo, neurológico o mixtas (5). Así mismo, pueden ocurrir episodios de muerte súbita asociada a los trastornos del ritmo cardíaco. Por este conjunto de circunstancias se considera una enfermedad desatendida, silenciosa e «invisible». En esta fase, el parásito se acantona y multiplica en las fibras musculares cardíacas y/o digestivas. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno (previo a la fase crónica), son necesarios para evitar los efectos irreversibles a largo plazo (6).

La enfermedad es endémica en 21 países de América en los que habita el vector que la transmite (insectos hemípteros de la subfamilia *Triatominae*), conocido por diferentes nombres vernáculos como vinchuca, pitos, barbeiros o chinche besucona, entre otros, según las diferentes zonas del continente. La descripción inicial del ciclo de transmisión y de la enfermedad se debe a los trabajos del doctor brasileño Carlos Chagas en 1909 (7) y posteriormente a varios colaboradores del Instituto de Manguinhos, como el Dr. Salvador Mazza.

Actualmente la enfermedad de Chagas se considera una de las enfermedades infecciosas transmisibles de interés para la salud pública más comunes de América. La mayoría de las personas con la infección (entre 6 y 7 millones según las estimaciones oficiales) (5), así como las fallecidas (más de 10 000 al año) y las que están en riesgo de infección (75 millones, aproximadamente) (5) se concentran en países de Sudamérica como Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, así como en Centroamérica y México (5). Sin embargo, debido a los movimientos de población y a las vías de transmisión secundarias, la enfermedad se ha expandido a países de todo el mundo, entre los que destacan, por la cantidad estimada de casos, Estados Unidos (300 000) (8) o España (más de 68 000, de los cuales más de 22 000 son mujeres en edad fértil) (9).

HACIA EL CONTROL DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL

Los programas de control de los países endémicos trabajan de forma articulada desde 1992 y de forma progresiva en Iniciativas Regionales con el objetivo de eliminar la transmisión vectorial y por transfusiones de sangre (10). Los avances realizados en los países endémicos desde principios de la década de los 90 en el control vectorial han reducido la incidencia de la transmisión por el vector en amplias zonas de América (11). Además, se ha incorporado el tamizaje universal en los bancos de sangre de todos los países considerados endémicos por la presencia del algún tipo de vector transmisor. El gran desafío en el control de la enfermedad sigue siendo la detección temprana y el tratamiento de las personas con la infección.

Actualmente, los dos fármacos tripanocidas disponibles (benznidazol y nifurtimox), tienen una altísima eficacia en las formas agudas de la infección en todas las edades, una elevada eficacia en las formas crónicas en jóvenes y niños, y menor eficacia en adultos que estén cursando la fase crónica (6). A pesar de que el diagnóstico temprano es vital para alcanzar la mayor eficacia terapéutica antiparasitaria, la mayoría de las personas que han contraído la infección lo desconocen porque alrededor del 70 % de todas las infecciones crónicas se tornan asintomáticas, lo cual anula la necesidad de que las personas busquen los servicios médicos. A lo anterior se agrega la falta de conocimiento social de la enfermedad y los niveles muy bajos de cobertura en cuanto a diagnóstico y tratamiento (12).

Se estima que entre 8000 y 15 000 recién nacidos contraen la infección durante la gestación, la mayor parte de ellos en América Latina, lo que hace que la vía congénita sea actualmente una de las principales formas de transmisión en muchos países y cause la tercera parte de las infecciones nuevas observadas (13). Por ello, centrar la atención en prevenir esta vía de transmisión es esencial para acelerar los avances en el control y la eliminación de la enfermedad a nivel global (6).

La detección temprana de infecciones en niñas y mujeres en edad fértil y su tratamiento para prevenir la transmisión congénita en futuros embarazos, así como el diagnóstico de mujeres embarazadas ofrecen una posibilidad estratégica para reducir la transmisión que, según la nueva Hoja de Ruta para las ETD de la OMS, se espera lograr en un 37 % de los países afectados en la década actual. Además, este esfuerzo permitirá detectar, tratar y curar a todos los niños nacidos de mujeres que tengan la infección. Así mismo, la detección temprana en este grupo de personas permite ampliar el universo de cobertura de atención integral a toda la población afectada. La hoja de ruta de la OMS señala la meta de que un 75 % de toda la población afectada tenga tratamiento en 2030. Además, la OPS establecía en 2019 la meta de eliminar el Chagas congénito como «problema de salud pública».

Esa meta incluye también los objetivos del Marco para la Eliminación de la Transmisión Materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y Chagas, (ETMI-Plus), impulsado por la OPS en 2017 (14). La inclusión de una enfermedad desatendida entre los tamizajes rutinarios de otras enfermedades prevalentes fue uno de los primeros pasos en la tendencia global a impulsar iniciativas integradas que faciliten el acceso al diagnóstico y el tratamiento de varias enfermedades prioritarias para que estas puedan ser eliminadas. Con la ETMI-Plus se aspira a alcanzar a que un 90 % de las madres y sus hijos reciba los cuidados pertinentes, incluidos diagnóstico, tratamiento y vigilancia (15).

El diagnóstico y la participación de las mujeres cobra especial relevancia por el papel activo que suelen desempeñar en el cuidado de la salud a nivel familiar y comunitario, especialmente en las zonas remotas más afectadas.

Para materializar los avances, tanto en el control materno-infantil como en el acceso a la atención integral de toda la población afectada, son necesarias estrategias y herramientas adaptadas a contextos de difícil acceso para el personal y las estructuras de salud (16).

Con las herramientas actuales de diagnóstico y tratamiento, se puede llegar a la población que necesita dichos avances, pero sin duda, la mejora en la aplicación de diagnósticos de alta calidad, rápidos y confirmatorios, así como una reducción en el régimen de tratamiento (de los dos meses actuales a quince días) puede facilitar el manejo de la enfermedad de forma descentralizada y en el primer nivel de atención, el cual debe contar con infraestructura adecuada y recursos humanos capacitados (17).

Actualmente se están ensayando formas de simplificar el diagnóstico en mujeres, comparando las actuales pruebas serológicas en unidades sanitarias hospitalarias con el uso de dos pruebas rápidas en los centros de salud de primer nivel (18). De la misma forma, se están ensayando técnicas moleculares para incrementar las posibilidades de diagnosticar la infección congénita en el recién nacido (13).

El diagnóstico de mujeres en edad fértil o embarazadas exige acciones proactivas dada la prevalencia de la forma clínica (asintomática) de la infección en la fase crónica, sin patología demostrada. La detección precoz del recién nacido exige también la búsqueda activa, ya que alrededor del 65 % de los niños nacidos con infección congénita también son asintomáticos u oligosintomáticos. Esto implica perder la oportunidad de realizar un diagnóstico clínico. Alrededor del 35 % de los recién nacidos puede presentar formas clínicas evidenciables, algunos de ellos con formas graves y/o fatales tales como una meningoencefalitis o una miocarditis si no se diagnostica oportunamente (19). El diagnóstico y tratamiento oportunos reducen este perfil clínico, aproximadamente, al 10 % (20).

EL LIDERAZGO DE LOS PAÍSES JUNTO A LA SOCIEDAD CIVIL

Los compromisos adquiridos por los países e instituciones internacionales en las reuniones quedan vacíos cuando no se materializan en acciones concretas. Por su parte, no es posible que la enfermedad de Chagas tenga la relevancia que necesita en la agenda de salud global si los países no cumplen los compromisos. En los últimos años, el liderazgo de países como Brasil, Argentina o Paraguay, en los que se ha puesto en marcha la notificación obligatoria de todos los casos, agudos y crónicos, o de Colombia, donde se está avanzando en el acceso al diagnóstico y al tratamiento en zonas que estaban fuera de la cobertura del Ministerio de Salud durante los años de conflicto, son solo ejemplos de grandes avances (21). Estos se suman a los avances ya logrados en materia de control de la transmisión vectorial en las diferentes regiones de América o al tamizaje universal en donantes para interrumpir la transmisión mediante transfusiones sanguíneas (y trasplantes de órganos), en prácticamente todos los países endémicos.

Tabla 1. Eliminación de la transmisión por transfusiones de la enfermedad de Chagas en América Latina, 2005-2015
(fuente: OPS/OMS)

2005: Cobertura del 52,4%
(11 países con detección universal de 21 países endémicos)

2009: cobertura del 76,2%
(16 países con detección universal de 21 países endémicos)

2015: cobertura del 100%
(21 países con detección universal de 21 países endémicos)

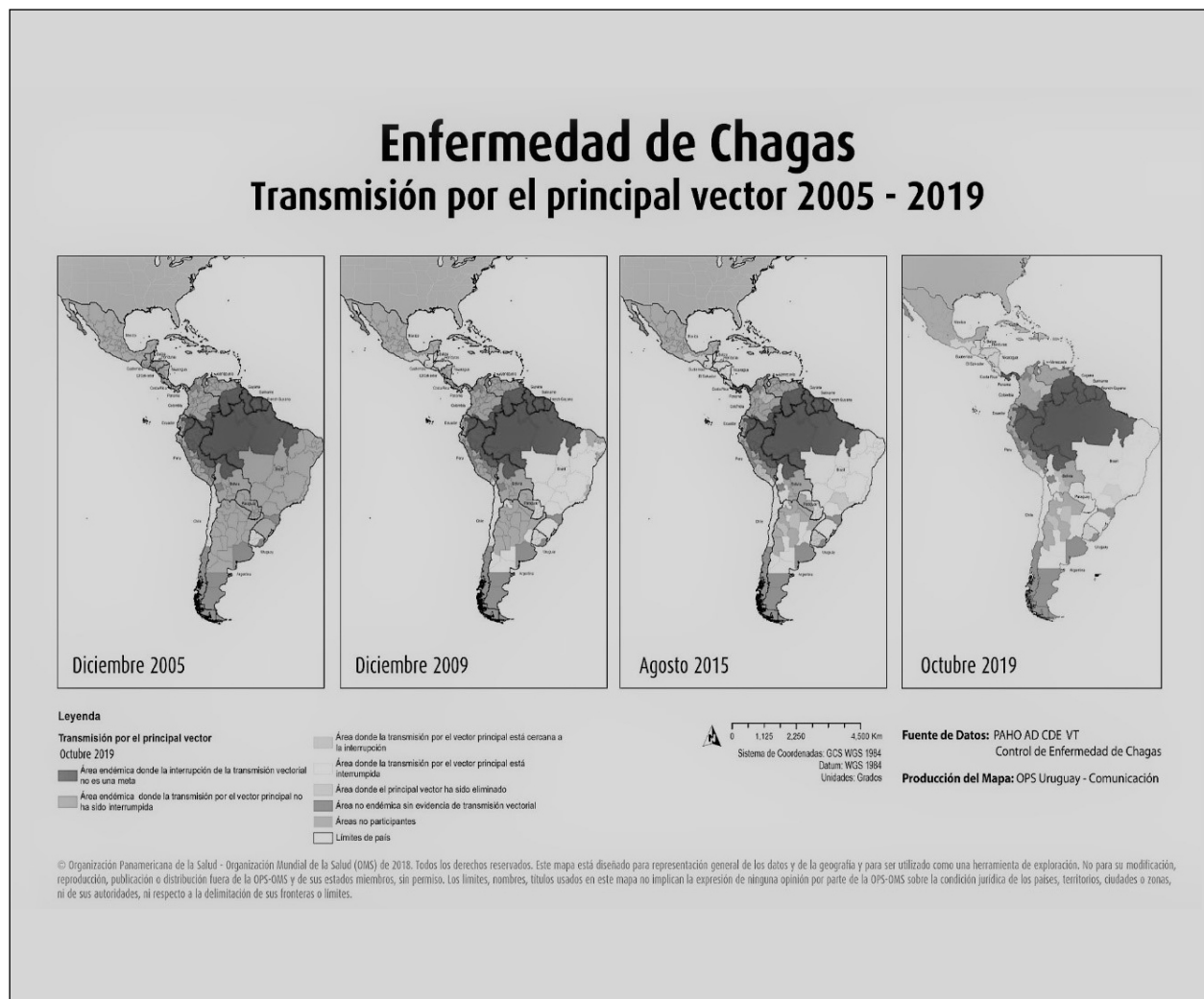


Figura 1. Eliminación de la transmisión vectorial (fuente: OPS/OMS)

En cuanto al control de la transmisión materno-infantil de *T. cruzi*, pocos países tienen formalmente establecido en sus sistemas de salud la obligatoriedad de realizar el control de la transmisión congénita. Estos son, en concreto, Argentina, Bolivia, Uruguay y, parcialmente, Brasil en Goiás y Mato Grosso do Sul, además de Chile (10). La iniciativa ETMI-Plus se encuentra en una fase inicial, retardada más allá de lo esperado dados los efectos negativos de la pandemia de COVID-19 y su impacto en los países de América. Es por eso por lo que aún pasará algún tiempo antes de que estén disponibles los resultados preliminares de su implementación en algunos de esos países. Por otro lado, puesto que la transmisión congénita es la principal vía en países no endémicos, requiere especial atención. En España, varias comunidades autónomas realizan controles rutinarios a mujeres y niños de origen latinoamericano, como en Cataluña, Valencia o Galicia. Solo en la Comunidad de Murcia (22) se ha logrado interrumpir la transmisión congénita, sin que se haya notificado ningún caso en los dos últimos años. Actualmente, las autoridades sanitarias del Estado están trabajando (23) para incorporar el tamizaje prenatal de la enfermedad de Chagas en la cartera común de los servicios prestados por el Sistema Nacional de Salud, de forma que todas las mujeres embarazadas pertenecientes a los grupos de riesgo definidos tengan acceso a esta prestación y que el tamizaje se oferte de forma homogénea en todo el territorio.

La colaboración de los institutos de investigación, universidades y las ONG, sumada al esfuerzo de los Ministerios de Salud, contribuye a crear evidencia científica, pues refuerzan los programas y subprogramas nacionales de prevención y control de la enfermedad de Chagas. Una vez más, las alianzas institucionales, como la Coalición Global de Chagas (24) o la Plataforma de Chagas para la investigación (25), son claves para el trabajo en red. Junto con las asociaciones de personas afectadas, estos grupos de la sociedad civil han colaborado estrechamente con los gobiernos de países endémicos y no endémicos para luchar contra la invisibilidad de esta enfermedad.

Las alianzas público-privadas tienen el valor añadido de multiplicar el impacto de las iniciativas individuales. Un ejemplo es la Coalición Chagas, que tiene como objetivo fortalecer las alianzas y avances de todos los miembros de la comunidad de organizaciones e instituciones que trabajan con Chagas para acelerar el acceso a la atención integral de la enfermedad y darle más visibilidad en la agenda de salud global. Así mismo, sus fundadores: Fundación Mundo Sano, DNDi, ISGlobal, el Centro para el Desarrollo de Vacunas del Hospital Infantil de Texas y Baylor College, y CEADES, en conjunto y también con sus propios socios, apoyan y/o lideran programas de acceso e investigaciones para nuevos regímenes de tratamientos o nuevas entidades químicas, trabajos para encontrar biomarcadores que atestigüen la eficacia de los tripanocidas en casos crónicos y/o investigaciones para desarrollar una futura vacuna.

Las empresas farmacéuticas se están integrando cada vez más en estas alianzas público-privadas, lo que resulta en una comprensión más integral de la problemática y una mejor oferta adaptada a las necesidades. El programa de Bayer para la donación de nifurtimox a través de la OMS/OPS, así como el acuerdo para el acceso al benznidazol entre Mundo Sano y la OMS (26), incluyen ya las formulaciones pediátricas, que sin duda influirán en la aceleración del tratamiento que se utilice en los programas de detección materno-infantiles.

Otro ejemplo de estas iniciativas de colaboración, no menos importante por lo que supone para la visibilidad de la enfermedad, es fruto de la colaboración entre los grupos de personas afectadas, las organizaciones privadas, las instituciones públicas y las plataformas internacionales, que logró la aprobación del Día Mundial de Chagas por parte de la OMS, en 2018. Su celebración estimuló el entusiasmo y promesas de nuevos compromisos políticos y financieros, pero la inmediata llegada de la pandemia por la COVID-19 desaceleró ese momento prometedor. El entusiasmo que se vivía en la comunidad de expertos y afectados por la enfermedad desatendida se eclipsó. Aún más, la coinfección entre la COVID-19 y la enfermedad de Chagas supuso un doble riesgo de agravamiento de la patología cardíaca y digestiva (27).

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha dejado evidencias incuestionables de que el compromiso político y la cooperación internacional están detrás de cualquier avance en temas de salud, que debe traducirse en una inyección económica para nuevos programas. Entre 2000 y 2015, a través de la Agencia de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), España se convirtió en el principal donante bilateral de toda la OCDE en la lucha contra Chagas, seguido por la cooperación canadiense, con contribuciones específicas, principalmente en Bolivia, Honduras, El Salvador y Paraguay, entre otros países endémicos (28). El primer Día Mundial de Chagas, en 2018, ayudó a colocar la problemática en la agenda pública a nivel intercontinental y diferentes países y organizaciones dieron a conocer nuevos compromisos orientados al control de la transmisión materno-infantil, como el programa de financiación de UNITAID (29). Así mismo, posteriormente se anunció un nuevo programa iberoamericano de control materno-infantil que fue aprobado por los países que forman parte de la Secretaría General Iberoamericana (SEGIB) en 2021 (30).

Todas estas iniciativas exigen programas de capacitación y adopción de las estrategias en los sistemas de salud de los países afectados. Esto incluye facilitar las condiciones necesarias para las acciones específicas y la actitud favorable de los equipos de salud para la implementación de las mismas.

Es necesario recordar la importancia de contribuir al fortalecimiento de los servicios nacionales de salud de forma integrada en todos los niveles de atención para avanzar hacia la cobertura sanitaria universal (ODS 3.8), prioridad de la cooperación española. La cobertura universal es imprescindible para que todos los países puedan aplicar el conocimiento y la evidencia científica que existe, así como para poner en práctica los hallazgos de las investigaciones, lo que contribuye a prevenir, diagnosticar y tratar todo tipo de patologías y enfermedades.

Sin embargo, los recursos siguen siendo muy limitados ante las dimensiones de los desafíos impuestos por la enfermedad de Chagas y la masiva dotación presupuestaria que supone la pandemia por la COVID-19 en detrimento de otros programas. Lo positivo es que conocemos bien cómo alcanzar las metas de eliminación como objetivo de salud pública en 2030: el trabajo colaborativo, intersectorial, interdisciplinario, interregional e internacional con las personas afectadas en el centro de las decisiones y con la visión de no dejar atrás a nadie.

En un lúcido ensayo, *La enfermedad y sus metáforas*, Susan Sontag apuntaba que, en el mundo, finalmente, solo hay dos clases de ciudadanías, la de la salud y la de la enfermedad, pero a algunos les resulta más costoso vivir y cruzar de un territorio a otro según en qué zona del planeta les haya tocado nacer. La enfermedad de Chagas puede y debe controlarse y eliminarse como problema de salud pública global, independientemente de lo lejos o cerca que se encuentren las poblaciones afectadas. No existen ya enfermedades que no sean incumbencia de todos. El enfoque de la detección de casos a través de programas dirigidos a mujeres en edad fértil, embarazadas y niños arrojará grandes éxitos relacionados con la interrupción de la transmisión, como ya se ha observado en algunas zonas que han logrado el compromiso de todos los actores necesarios. Está en nuestras manos hacerlo posible en esta década.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022. Washington, D.C. 2016. [Internet] <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-15-s.pdf>
- Alvar, J. Pobreza y enfermedad. Debate y embate de las enfermedades tropicales. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina de España; 2021.
- Coura, JR, Viñas PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature* 2010; 465(7301):S6-S7.
- World Health Organization. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a sustainability framework for action against neglected tropical diseases 2021-2030. Geneva; 2021.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedad de Chagas. [Internet]. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
- Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. [Internet] <http://iris.paho.org/xmlui/handle/10665.2/49653>
- de Oliveira, RB, Ballart C, Abràs A, Gállego M, Marin-Neto JA. Chagas Disease: An Unknown and Neglected Disease. En: Pinazo Delgado M-J, Gascón J, editores. *Chagas Disease: A Neglected Tropical Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1-26.
- US Centers for Disease Control and Prevention. American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease). [Internet] <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/epi.html>
- Imaz Iglesia, I, García San Miguel L, Blasco Hernández T, et al. Evaluación económica de distintas estrategias de cribado de la enfermedad de Chagas en España. IPE 2015/72. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; 2015.
- Antonieta Rojas de Arias, Carlota Monroy, Felipe Guhl, et al. Chagas disease control-surveillance in the Americas: the multinational initiatives and the practical impossibility of interrupting vector-borne Trypanosoma cruzi transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2021; 116 (e210130).
- Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas. [Internet] <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>
- Costa Chaves, G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Públ* 2017; 41:e45.
- Picado, A, Cruz I, Redard-Jacot M, et al. The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ global health* 2018; 3(5):e001069.
- Organización Panamericana de la Salud. ETMI Plus. Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas Washington, D.C.: OPS; 2017.
- Organización Panamericana de la Salud. Iniciativa para la eliminación de enfermedades: política para aplicar un enfoque integrado y sostenible de las enfermedades transmisibles en la región de las Américas Washington, D.C., EUA: 57.o Consejo Directivo. 71.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas; 2019.
- Carlier, Y, Altcheh J, Angheben A, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(10):e0007694.
- Torrice, F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(8):1129-1140.
- Lozano, D, Rojas L, Méndez S, et al. Use of rapid diagnostic tests (RDTs) for conclusive diagnosis of chronic Chagas disease - field implementation in the Bolivian Chaco region. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(12):e0007877.

19. Freilij, H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1995; 21(3):551-555.
20. Bisio, MMC, Rivero R, Gonzalez N, et al. Diagnostic Accuracy of Two Molecular Tools for Diagnosis of Congenital Chagas Disease. Mol Diagn Therapy 2021:1-11.
21. Marchiol, A, Forsyth C, Bernal O, et al. Increasing access to comprehensive care for Chagas disease: development of a patient-centered model in Colombia. Rev Panam Salud Públ 2017; 41:e153.
22. Consejería de Salud de la Región de Murcia. El SMS incluirá la prueba de detección de la enfermedad de Chagas a todas las mujeres en el primer trimestre del embarazo Murcia2021. [Internet] <http://www.murciasalud.es/principal.php>
23. Stillwaggon, E, Perez-Zetune V, Bialek SR, Montgomery SP. Congenital Chagas Disease in the United States: Cost Savings through Maternal Screening. Am J Trop Med Hyg 2018; 98(6):1733-1742.
24. Coalición Chagas. [Internet] <http://www.coalicionchagas.org/>
25. DNDi. Plataforma de Chagas. [Internet] <https://www.dndi.org/es/enfermedades/enfermedad-chagas/plataformadechagas/>
26. Mundo Sano. Mundo Sano refuerza su compromiso con la OMS para acelerar la eliminación del Chagas congénito. [Internet] <https://www.mundosano.org/es/mundo-sano-refuerza-su-compromiso-con-la-oms-para-acelerar-la-eliminacion-del-chagas-congenito/>
27. Zaidel, EJ, Forsyth CJ, Novick G, et al. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. Glob Heart 2020; 15(1):69.
28. Instituto de Salud Global Barcelona. Una batalla por la salud de todos. El liderazgo de España en la lucha contra el Chagas. 2017. <https://www.isglobal.org/-/el-liderazgo-de-espana-en-la-lucha-contra-el-chagas>
29. Unitaaid. Unitaaid commemorates World Chagas Day with a new initiative to prevent mother-to-child transmission of the disease 2021. [Internet] <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-commemorates-world-chagas-day-with-a-new-initiative-to-prevent-mother-to-child-transmission-of-the-disease/#en>
30. XXVII Cumbre Iberoamericana de jefes de Estado y de Gobierno de Andorra 2021. [Internet] https://www.segib.org/wp-content/uploads/PdA_ANDORRA-ES.pdf

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:

Sosa-Estani S, Alvar J, Sancho J, Aparicio Azcárraga P, Ciscar M, Gold S, Labrador Cañadas MV, Pécoul B, Rivero M, Castellanos LG. La interrupción de la transmisión materno-infantil y la detección y tratamiento de los hijos de mujeres infectadas como una contribución para la eliminación de la enfermedad de Chagas en Europa. An RANM. 2021;138(03):201–207. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev01

HIPERTENSIÓN PULMONAR. DE LAS MOLÉCULAS VASOMOTORAS AL TRATAMIENTO

PULMONARY HYPERTENSION. FROM VASOMOTOR MOLECULES TO TREATMENT

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;
Óxido nítrico;
Prostaciclina;
Tromboxano A2;
Endotelina -1.

Keywords:

Pulmonary Arterial
Hypertension;
Pulmonary
hypertension;
Nitric oxide;
Prostacyclin;
Thromboxane A2;
Endothelin -1.

Resumen

La Hipertensión Pulmonar se caracteriza por la elevación de la presión sistólica Pulmonar por encima de 30 mm Hg o 25 de presión media. Distintas enfermedades generan cambios en la fisiología de la pared del vaso. El equilibrio entre moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, principalmente liberadas por el endotelio, se pierde a favor de las primeras, que además de generar una respuesta vasoconstrictora inadecuada, inducen cambios proliferativos de distintas estirpes celulares que modifican la estructura de la pared del vaso, desde la hipertrofia de la media hasta la progresiva oclusión de los lechos arteriolas, formación de lesiones angiomasas, micro aneurismas, lesiones plexiformes, oclusiones trombóticas y arteritis necrotizantes que corresponden con los distintos grados de hipertensión pulmonar. La clínica de fallo ventricular derecho, los datos de crecimiento o dilatación ventricular derecho radiográficos y electrocardiográficos, permiten sospechar el diagnóstico, que puede ser confirmado por ecocardiografía, midiendo la velocidad pico de la insuficiencia tricúspide que corresponde con la presión sistólica de la arteria pulmonar. La gravedad progresiva de las lesiones permite escalar el tratamiento en el que entran medidas para compensar la insuficiencia cardiaca con diuréticos de asa, anticoagulación permanente y vasodilatadores como Bloqueadores de los canales de calcio y con mayor gravedad, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostaciclina y derivados y combinaciones de varios de estos fármacos.

La creación de un cortocircuito derecha izquierda descomprime el lecho pulmonar, reduciendo la presión pulmonar, con desaturación y aumento del gasto sistémico, pero mejorando la tolerancia al esfuerzo y la sobrevida.

Abstract

Pulmonary Hypertension is characterized by the increase of the pulmonary systolic pressure above 30 mm Hg or 25 of mean pressure. Different diseases generate changes in the physiology of the vessel wall. The balance between vasoconstrictor and vasodilator molecules, mainly released by the endothelium, is lost in favor of vasoconstrictors, which in addition to generating an inadequate vasoconstrictor response, induce proliferative changes of different cell lines that modify the structure of the vessel wall, from the hypertrophy of the media until progressive occlusion of the arteriolar beds, formation of angiomatous lesions, micro aneurysms, plexiform lesions, thrombotic occlusions and necrotizing arteritis corresponding to the different degrees of pulmonary hypertension. The symptoms of right ventricular failure, the radiographic and electrocardiographic data of right ventricular growth or dilatation, allow us to suspect the diagnosis that can be confirmed by echocardiography, measuring the peak velocity of the tricuspid regurgitation that corresponds to the systolic pressure of the pulmonary artery. The progressive severity of the lesions allows the treatment to be staggered, including measures to compensate for heart failure with loop diuretics, permanent anticoagulation, and vasodilators such as Calcium Channel Blockers and to greater severity, endothelin antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, prostacyclin and derivatives and combinations of several of these drugs.

The creation of a right to left shunt decompresses the lung bed, reducing pressure, with desaturation and an increase in systemic output, but improving exercise tolerance and survival.

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: joseramon@berrazueta.com

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HT: 5 hidroxitriptamina. Serotonina
AD: Aurícula Derecha
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.
AP: Arteria Pulmonar
ARE: Antagonista del receptor de la endotelina
Ca⁺⁺: Calcio
CLM: Célula lisa Muscular
CO: Monóxido de carbono
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET-1: Endotelina-1
EVOP: Enfermedad vascular oclusiva pulmonar.
GCs: Guanilato Ciclasa Soluble
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar
HP: Hipertensión Pulmonar.
HPTC: HP iromboembólica crónica
ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
IP3: Inositol trifosfato
NO: Óxido nítrico
PAP: Presión Arteria Pulmonar.
PDE-5: Fosfodiesterasa 5
PGI2: Prostaciclina
PLC: Fosfolipasa C
Ps: Presión sistólica.
REA: Receptor Endotelina A
REB: Receptor Endotelina B
TxA2: Tromboxano A2
VPs: Venas pulmonares
VD: Ventrículo Derecho

1. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar (HP) es un complejo síndrome secundario a numerosas enfermedades cardiovasculares y pulmonares que desencadenan cambios moleculares que inducen respuestas vasoconstrictoras y procesos proliferativos del lecho vascular pulmonar, que inducen la elevación de la Presión Arterial Pulmonar (PAP) por encima de 30 mm Hg de presión sistólica (Ps) o 25 mm de Presión media (Pm). (1). El conocimiento de estas moléculas y la evolución de las lesiones (2) ha permitido avanzar en el tratamiento que ha mejorado el pobre pronóstico que presentan los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (3).

2. MOLÉCULAS VASOMOTORAS

Cuando la HAP se hace progresiva, se producen cambios anatomopatológicos que pueden llegar a hacerla irreversible, pero en el inicio la alteración está en el desequilibrio del tono del músculo liso vascular (MLV) que regula el endotelio, manteniendo el equilibrio en la síntesis entre las principales, que no las únicas, moléculas dilatadoras: óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), Monóxido de carbono (CO) y los mediadores

intracelulares como Adenosín Monofosfato cíclico (AMPc) y Guanosín monofosfato cíclico (GMPc), y las moléculas constrictoras: tromboxano A₂ (TxA₂), endotelina -1 (ET-1) y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT).

Las moléculas dilatadoras tienen también un efecto antitrombótico y antiproliferativo, y las vasoconstrictoras, son proagregantes y estimulantes proliferativos (4).

2.1 Los vasoconstrictores acaban favoreciendo la entrada al interior de la célula muscular de Ca⁺⁺, que activa la cadena de miosina ligera y la interacción actina miosina produciendo la constricción.

La ET-1 liberada por el endotelio vascular activa los receptores ET_A en las CLM de arteriolas pulmonares grandes. Aparece sobreexpresada en las arterias con lesiones por HP y se correlaciona con niveles plasmáticos más elevados en estos pacientes. Produce vasoconstricción, proliferación y migración celular, remodelado de la matriz extracelular, secreción de factores de crecimiento y mediadores inflamatorios en las células lisas Musculares (CLM) (5).

La 5-HT es un potente agente angiogénico, vasoconstrictor pulmonar y mediador inflamatorio, sobreexpresado en las células endoteliales de pacientes con HP. Activa la Fosfolipasa C que se une a Proteína G, produciendo diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3) liberando calcio (Ca²⁺) intracelular(6).

El TxA₂ endotelial activa los receptores de TxA₂, acoplados a la Proteína G en la membrana del MLV que conduce a un aumento de Ca²⁺ intracelular, induciendo la vasoconstricción y elevación de la PAP (7). La inhibición del TxA₂ reduce la hipertensión pulmonar (8).

2.2 La Vasodilatación se realiza por la salida del Ca⁺⁺ intracelular hacia el espacio extracelular y el aumento de la ATPasa de la miosina que induce la relajación de la CLM.

El vasodilatador endógeno más potente producido por las células endoteliales es el **óxido nítrico (NO)** que estimula el enzima intracelular Guanilato Ciclasa Soluble (GCs) y produce Guanosín Monofosfato Cíclico (GMPc) que induce la vasodilatación (9).

El **Monóxido de Carbono (CO)** sintetizado también en el endotelio ante diversos estímulos estimula también la GCs.

La **prostaciclina I₂ (PGI₂)** sintetizada por el endotelio tiene un importante papel vasodilatador induciendo la relajación del músculo liso, a través del estímulo del mediador intracelular adenilil ciclasa aumentado la Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc) bloqueando la vía vasoconstrictora independiente de calcio y produciendo una potente vasodilatación de las arterias pulmonares (APs) (10).

3. CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA HAP

En 1958 Heath y Edwards describieron los cambios anatomopatológicos de la HP reactiva en cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha (11). Establecieron 6 grados de severidad. Los cambios en los **grados 1 a 3**, son reversibles, y los de los grados 4,5 y 6 permanentes. En el **grado 1**, se produce hipertrofia de la media arteriolar, y aumento de grosor y fibrosis de la adventicia. En el **grado 2**, se añade proliferación de la íntima de las arteriolas de menos de 300 300 µm. En el **grado 3** la fibrosis concéntrica o excéntrica de la íntima, progresa a arterias de mayor calibre y llega a ocluir la luz de vaso. En este estadio deja de progresar

la hipertrofia de la media. En algunas arterias musculares proximales a las ocluidas se produce adelgazamiento y dilatación de la media. Estas dilataciones tienen cuatro formas de presentación: 1ª, Lesiones plexiformes, 2ª lesiones con pared adelgazada de apariencia venosa, 3ª Lesiones angiomasas y 4ª lesiones cavernosas con pared adelgazada. Estas dilataciones se mantienen en los **grados 4,5 y 6** y pueden llegar a formarse microaneurismas con proliferación endotelial y trombosis en su interior. En el **grado 4**, las dilataciones arteriales con lesiones plexiformes se hacen generalizadas. En el **grado 5**, se añaden acúmulos hemosideróticos y en el **grado 6**, el más avanzado, las lesiones anteriores se acompañan de arteritis necrotizante (Figura 1).

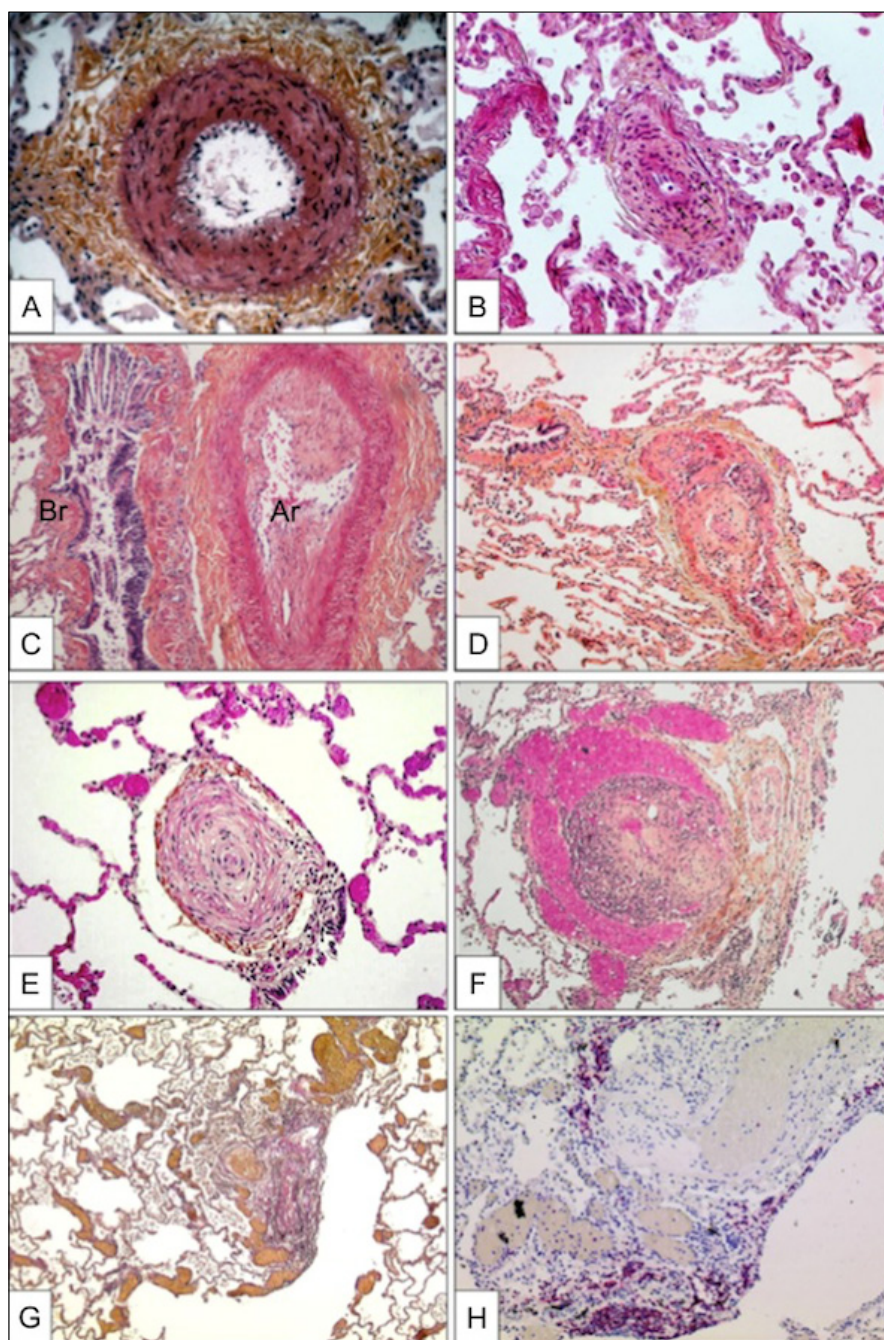


Figura 1. Cambios histológicos característicos observados en pulmones afectados con HAP que muestran (A) hipertrofia de la media, (B) fibrosis íntima concéntrica, (C) fibrosis íntima excéntrica, (D) lesiones trombóticas, (E) fibrosis laminar concéntrica de la íntima, (F) lesiones plexiformes de pequeños vasos de tipo sinusoide, (G) lesiones de dilatación múltiple asociadas con lesiones plexiformes de localización central y (H) presencia de linfocitos T (CD-3 positivos) en una lesión plexiforme.

(Montani D, Günther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8(1):97.)

Sobre esta base, se describen lesiones específicas de las nuevas clasificaciones de HP (12).

3.1 En el **grupo HAP** se afectan las arteriolas distales (< 500 µm de diámetro) y no suelen afectarse las venas pulmonares (VPs).

3.2 En **HP Grupo 1** las venas septales y preseptales presentan lesiones fibróticas oclusivas,

3.3 En **HP Grupo 2**, por cardiopatía izquierda las lesiones son similares a las del grupo anterior, pero en VPs de mayor tamaño, edema intersticial, hemorragia alveolar y aumento de tamaño de vasos y nódulos linfáticos.

3.4 En la **HP Grupo 3** aparecen cambios por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, además de la hipertrofia de la media y proliferación obstructiva de la íntima de las APs distales.

3.5 En el **Grupo 4 HPTC** aparecen trombos organizados adheridos a la media de las APs elásticas, sustituyendo a la íntima normal. Producen oclusiones completas y distintos grados de estenosis. Se desarrollan vasos colaterales desde la circulación sistémica (arterias bronquiales, costales, diafragmáticas o coronarias), para reperfundir parcialmente las zonas distales a las obstrucciones (13).

3.6 La **HP Grupo 5**, con mecanismos poco claros, aparecen los cambios de la HP y los de las patologías específicas (14).

4. DIAGNÓSTICO

Se basa en la clínica, la exploración física, y las pruebas complementarias(15).

4.1 Clínica de la HP: Los síntomas son inespecíficos y relacionados con el fracaso del ventrículo derecho (VD). Comienza con disnea, síncope o ágora de esfuerzo y en alguna ocasión tos seca, náuseas y vómitos de esfuerzo. En estadios avanzados aparecen síntomas en reposo con signos de fallo del VD. Pueden aparecer hemoptisis por rotura de arterias bronquiales, y síntomas por compresión de la arteria pulmonar (AP) dilatada, como ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo; sibilancias por la compresión de vías aéreas, o angina por isquemia miocárdica por compresión del tronco coronario común izquierdo.

4.2 Exploración física: Signos de fallo derecho. Auscultación de segundo ruido cardíaco reforzado, tercer ruido derecho o soplos de insuficiencia tricúspide o pulmonar y otros signos orientativos de la etiología de la HP.

4.3 Pruebas complementarias:

4.3.1 En el **Electrocardiograma**, y la **radiografía de tórax** aparecen signos de crecimiento de

cavidades derechas y dilatación pulmonar. **Las pruebas de función pulmonar** muestran síndrome ventilatorio restrictivo y reducción de la difusión pulmonar de monóxido de carbono. La principal técnica diagnóstica es el **Ecocardiograma** que permite calcular la presión sistólica pulmonar (PsAP) midiendo la velocidad pico de regurgitación tricúspide (VRT) (gradiente VD-AD) más la presión auricular derecha (PAD), diagnostica la cardiopatía asociada y permite el seguimiento de los pacientes con HP. La **Gammagrafía pulmonar** de ventilación/perfusión permite el diagnóstico en pacientes con sospecha de HPTC.

La **tomografía computarizada de tórax** confirma los signos radiológicos de HP e identifica las lesiones pulmonares o cardíacas.

4.3.2 No hay **determinaciones analíticas** específicas para el diagnóstico de HP. El hipertiroidismo puede causar HP o descompensar a los pacientes previamente estables por lo que deben determinarse los niveles de hormonas tiroideas. Las pruebas de función hepática pueden estar elevadas por la congestión hepática o si la HP es causada por una hepatopatía. La prueba del VIH es obligatoria en todos los casos de HAP. Las pruebas inmunológicas para descartar enfermedades autoinmunes y se determinan anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y anticoagulantes lúpicos en pacientes con HPTC. Por último la determinación de NT-proBNP es útil en el seguimiento del control de la enfermedad.

4.3.3 Ecografía abdominal en las sospechas de hipertensión portal, o para detectar ascitis subclínicas en casos avanzados de la enfermedad.

4.3.4 Genética: En los pacientes con HAP idiopática o de origen familiar, y en los pacientes con EVOP/HCTP, se aconseja realizar un estudio genético, ya que se han descrito mutaciones del gen BMPR2 y EIF2AK4 respectivamente.

4.3.5 Cateterismo cardíaco derecho: Debe realizarse a todos los pacientes en los que se sospecha HP para establecer el diagnóstico y valorar la severidad de la enfermedad (16).

5. TRATAMIENTO

La HAP continúa siendo una enfermedad crónica, sin cura y con una alta morbi-mortalidad a pesar de que los nuevos fármacos han mejorado la supervivencia de la enfermedad. EL tratamiento con fármacos específicos solo se aplica a los pacientes del grupo 1, y no se aplica a los pacientes de otros grupos clínicos, como los que tienen HP asociadas a cardiopatía izquierda, o a enfermedades pulmonares, ya que pueden empeorar los síntomas.

El tratamiento de la HAP se basa en la combinación de una serie de medidas generales, fármacos de apoyo y la administración de fármacos específicos (17).

5.1 Medidas generales:

Los pacientes con HAP necesitan consejos sobre las actividades cotidianas para adaptarse a una enfermedad crónica y grave que puede poner en peligro sus vidas. Entre estas medidas generales se consideran: regular la actividad física y una rehabilitación dirigida, evitando esfuerzos que produzcan síntomas. Controlar la natalidad, el embarazo está contraindicado en estas pacientes lo mismo que la terapia hormonal postmenopáusica. A los pacientes sintomáticos, se les debe explicar el riesgo de desplazarse a altitudes superiores a 1.500 – 2.000 m y que pueden necesitar apoyo de oxígeno portátil. Los trastornos de ansiedad y depresión deben ser manejados por profesionales adecuados, psicólogos, psiquiatras y grupos de apoyo. Deben ser vacunados contra la gripe, el COVID 19 y la neumonía neumocócica por la elevada mortalidad que producen en estos pacientes.

5.2 Terapia de soporte:

Los pacientes con HP deben recibir **tratamiento anticoagulante permanente**, con dicumarínicos o nuevos anticoagulantes orales directos, aunque no existen estudios controlados aleatorizados con estos últimos (18). En los pacientes sintomáticos se deben administrar **diuréticos de asa** y en caso de refractariedad añadir antialdosterónicos. Cuando la desaturación de O₂ está por debajo de 90 %, deben estar en tratamiento con **Oxígeno domiciliario y ambulante**. En pacientes con trastornos del ritmo supraventricular o en situaciones de reducción aguda del gasto cardiaco, se recomienda emplear la digoxina, y tratamiento para mantener el ritmo sinusal. Debe monitorizarse la frecuente ferropenia y tratarla cuando los niveles de hierro sean bajos.

5.3 Terapia específica de fármaco

5.3.1 Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): Sólo un pequeño número de pacientes con HAP idiopática muestran una respuesta favorable al tratamiento con BCC, y son aquellos que han tenido un test vasodilatador positivo en el cateterismo cardiaco derecho. Los BCC más empleados son el nifedipino, amlodipino y el diltiazem, comenzando con una dosis baja y progresivamente ir aumentando hasta la dosis máxima tolerada, limitada por hipotensión arterial sistémica y edemas en extremidades inferiores.

5.3.2 Antagonistas del receptor de la endotelina (ARE): La ET-1 tiene efecto vasoconstrictor potente. Se une a dos receptores: A y B (REA y REB). Bloqueando los REA se obtiene un efecto vasodilatador.

Bosentán: primer antagonista dual de los REA y REB, activo por vía oral. Autorizado en pacientes con HAP en CF II y también en pacientes con HAP asociada a cortocircuitos sistémico - pulmonares congénitos y síndrome de Eisenmenger. El tratamiento se inicia con una dosis de 62,5 mg dos veces al día y con un ajuste ascendente hasta 125 mg dos veces al día, en 4 semanas. El 10% de los pacientes presentan

elevación de enzimas hepáticas dosis dependientes, que revierten al reducir la dosis.

Ambrisentán: Es un ARE selectivo para el REA y precisa vigilancia de las pruebas hepáticas.

Macitentan: Último fármaco de este grupo. No produce alteraciones de la función hepática.

5.3.3 Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5): La PDE-5 es la enzima que degrada el GMPc. Al inhibir la acción de la PDE-5, el óxido nítrico (NO) permanece activo más tiempo, lo que les da la potente acción vasodilatadora pulmonar. Los fármacos más empleados de este grupo son el **Sildenafil** que se administra dos veces al día, y el **Tadalafil** que se administra una vez al día.

5.3.4 Riociguat: Tiene una doble vía de acción, disminuyendo la degradación del GMPc y estimulando la propia guanilato ciclasa, y por lo tanto, mantiene elevados los niveles de NO. Es el único fármaco aprobado para los pacientes con HPTC. Su efecto secundario más frecuente es la hipotensión arterial.

5.3.5 Prostanoides: La prostaciclina está producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares.

Epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponible para su administración endovenosa. Vida media corta, de 3-5 min, y por lo tanto se necesita administrar por bomba de infusión continua, con catéter permanente. El tratamiento se inicia a dosis de 2-4 ng/kg/min, y se debe aumentar al ritmo que permitan los efectos secundarios: enrojecimiento, cefalea, diarrea y/o dolor de piernas. La dosis óptima oscila entre 20 y 40 ng/ kg/min. Debe evitarse la interrupción repentina de la infusión de epoprostenol porque en algunos pacientes puede causar una HP de rebote con inestabilidad hemodinámica y riesgo de muerte.

Treprostinil es un análogo del epoprostenol que puede administrarse por vía i.v. y subcutánea por bomba de microinfusión y un pequeño catéter subcutáneo. El efecto adverso más común es el dolor local en el punto de infusión.

El iloprost análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para administración i.v., oral o en aerosol. La vía más atractiva es la terapia inhalada porque tiene la ventaja teórica de ser selectiva para la circulación pulmonar. En términos generales es bien tolerado.

Selexipag: Es un fármaco, que actúa por la misma vía que los anteriores, pero no es un análogo de la PGI₂, sino que actúa como agonista del receptor de las prostaciclinas, con posibilidad de su administración vía oral.

5.4 Combinaciones de fármacos de diversos tipos debe llevarse a cabo únicamente en centros especializados por la complejidad que conlleva (19).

5.5 Septostomía auricular con balón y Shunt pulmonar sistémico crean un cortocircuito interauricular o inter AP-Ao derecha a izquierda que descomprimen las cavidades cardíacas derechas, consiguen aumentar el gasto cardíaco, aunque con desaturación arterial de oxígeno y cianosis, por generar un shunt de derecha a izquierda, pero mejoran la tolerancia al esfuerzo y la sobrevida. Indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha refractaria o con síncope en tratamiento médico óptimo, o como puente al trasplante pulmonar cuando el tratamiento médico no es efectivo (20).

5.6 Endarterectomía y angioplastia pulmonar son el tratamiento de elección en pacientes con diagnóstico de HPTC. Las principales complicaciones son la aparición de edema pulmonar por reperfusión y la persistencia de HP. **La angioplastia pulmonar** consiste en la extracción de trombos en arterias pulmonares mediante cateterismo cardíaco terapéutico. Es una alternativa en pacientes con HPTC distal no subsidiarios de endarterectomía.

5.7 Trasplante pulmonar: Cada vez se indica menos este tratamiento, pero es más eficaz el bipulmonar aislado que el cardiopulmonar. Este último se reserva a las HAP asociadas a cardiopatías congénitas (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801904 [https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018]).
2. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J 2019; 53: 1801887 [https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018]).
3. Sitbon O, Jais X, Savane L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study Eur Respir J 2014; 43: 1691-1697 | DOI: 10.1183/09031936.00116313)
4. Budhiraja R, Tudor RM, MD, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. Circulation, 2004;109: 159-165
5. Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. Glob Cardiol Sci Pract. 2014; 2014: 62-78.
6. Hewes JL, Lee JY, Fagan KA, Bauer NN. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers. Pulm Circ 2020; 10. Doi:1177/ 2045894019892801
7. Berrazueta J R. Papel del calcio en la regulación del tono vascular normal y en la hipertensión arterial. Rev. Esp. Cardiol. 1999; 52(sup 3):26-34. ISSN 0300-8932)
8. Fike CD, Zhang Y, Kaplowitz MR. Thromboxane inhibition reduces an early stage of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets. J Appl Physiol (1985). 2005; 99:670-6. doi: 10.1152
9. Berrazueta JR, López Jaramillo P, Moncada S El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. Rev Esp Cardiol 1990; 43: 421-431. ISSN 0300-8932)
10. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 1976; 263:663-5. doi: 10.1038/263663a0.
11. Heath D, Edwards J. The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects. Circulation, 1958; 18: 533 - 547
12. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):97.
13. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2001;345:1465-72.
14. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:571-6
15. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016; 69: 177.e1-e62.
16. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 54: 180904 (https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018)
17. Barbera JA, Roman A, Gomez-Sanchez MA, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2018; 54: 205-215).
18. Ezedunokwe IR, Enuh H, Nfonoyim J, Enuh CU. Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD010695. DOI: 10.1002/14651858.CD010695.pub2
19. Baliga RS, Mac Allister R, Hobbs AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension. Br j Pharmacol 2011; 163: 125-140.
20. Grady RM, Canter MW, Wan F et al. Pulmonary-to-Systemic Arterial Shunt to Treat Children With Severe Pulmonary Hypertension. jacc.2021.05.039 doi: 10.1016/
21. Sandoval J. Terapias intervencionistas en hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 565-57.

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. De las moléculas vasomotoras al tratamiento. An RANM. 2021;138(03): 208-213. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.doc01

UNA DÉCADA PARA EL ENVEJECIMIENTO SALUDABLE. 2020-2030

A DECADE FOR HEALTHY AGEING. 2020-2030

José Manuel Ribera Casado

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Gerontología y Geriátrica

Palabras clave:

Envejecimiento
saludable;
Envejecimiento
activo;
Envejecimiento;
Sistemas de salud;
Derechos sociales.

Keywords:

Ageing;
Healthy ageing;
Active ageing;
Healthy systems;
Social rights;

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la década 2020-30 como la del envejecimiento saludable. En esta revisión se exponen y comentan cuáles han sido los antecedentes y los motivos que han justificado esta decisión; cuál la documentación que recoge los contenidos de la declaración, los objetivos que se persiguen y las estrategias para conseguirlos. También cómo se está interpretando esta circunstancia en Europa y en España. Finalmente se sintetizan a modo de conclusiones los puntos más importantes del trabajo.

Abstract

Period 2020-2030 has been defined by the World Health Organization (WHO) as the «Healthy ageing decade». The aim of this review is to offer and comment the antecedents and reasons to justify this declaration. Main doctrinal concepts involved, as well as previous documents and recommended strategies are presented. The paper includes, also, the initial reactions that have taken place in Europe and in Spain about this declaration. Author underlines, as final remarks, the most selected messages of the review.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que el periodo comprendido entre 2020 y 2030 sería conocido como la década del envejecimiento saludable, en un intento de avanzar en los contenidos y en los compromisos derivados de lo que apenas unos años antes había establecido a partir del concepto de envejecimiento activo oficializado en la II Asamblea Mundial del Envejecimiento que tuvo lugar en Madrid en 2002. El objetivo, acorde con el título, pretende reivindicar la posibilidad de envejecer en las mejores condiciones posibles dentro de un contexto en el que el aumento de la esperanza de vida se mantiene permanentemente al alza desde hace más de un siglo. Mi propósito es presentar algunos textos significativos de la doctrina elaborada al respecto, así como la manera de afrontar el reto por parte de Europa y España.

1.- Antecedentes:

La principal referencia hay que buscarla en lo que se llamó «envejecimiento activo», concepto surgido a finales del siglo XX como respuesta a los cambios demográficos y a la necesidad de que este colectivo se incorpore, integre y participe de forma activa con el conjunto de la población. Aunque el aumento en la esperanza de vida es un fenómeno universal, en

Europa alcanza su mayor significación con diferencias importantes entre países. La esperanza de vida al nacer en Europa (unos 83 años), duplica a la de África, donde no pasan de los 42,5.

Desde la demografía, Christensen afirmaba en 2009 que «los nacidos ahora en países desarrollados tienen grandes posibilidades de llegar a centenarios» y «lo serán con mejores sistemas de salud, menos incapacidades y menos limitaciones funcionales» (1).

El concepto de «envejecimiento activo» se oficializó durante la II Asamblea Mundial del Envejecimiento (2) en 2002 mediante el documento «Plan de Acción Internacional de Madrid sobre el Envejecimiento». Se definió como el «proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen.....». Buscaba «... instaurar un nuevo paradigma que considere a las personas ancianas participantes activas de una sociedad que integre el envejecimiento y que las mire como contribuyentes y beneficiarias del desarrollo». En España, entre otras muchas iniciativas, originó un extenso libro blanco elaborado por IMSERSO (3).

Entre la avalancha de doctrina aparecida en los años siguientes, el Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA) y *HelpAge International* establecieron en 2012 un principio clave, base para toda la doctrina posterior: «Las oportunidades que ofrece la transi-

Autor para la correspondencia

José Manuel Ribera Casado
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jribera.hcsc@salud.madrid.org

ción demográfica son tan amplias como la contribución que puede hacer una población saludable de personas mayores con actividad social y económica». Ese año, 2012, fue declarado por la Unión Europea como «Año europeo del envejecimiento activo y de la solidaridad intergeneracional» (4).

En agosto de 2013 Naciones Unidas afirma que «a) las personas mayores siguen teniendo una visibilidad muy escasa, b) que los mecanismos para garantizar el pleno disfrute de sus derechos civiles, políticos, sociales, económicos y culturales son insuficientes e inadecuados, y c) que hay que elaborar un nuevo contrato social que responda a una mayor protección de los derechos de las personas mayores».

Finalmente, en 2015 la OMS introduce el concepto de «envejecimiento saludable» en su informe «*Aging and Health*». Lo define como el «Proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permita el bienestar en la edad avanzada», entendiendo capacidad funcional como «el resultado de la interacción entre la capacidad intrínseca del individuo y sus condicionantes ambientales». Todo ello encuadrado en un entorno global que incorpora al tema salud los factores socioeconómicos y psicológicos. El documento sugiere, además, cuál podría ser la estrategia más adecuada para desarrollarlo (5-6).

Según NU las principales razones (los pilares) que justifican un programa de «envejecimiento saludable», serían: a) los cambios demográficos, b) la desigualdad entre géneros, c) el potencial del colectivo de más edad, d) las posibilidades «reales» que ofrece una intervención eficaz, e) la universalidad del problema y f) la idea de que es el momento para cambiar nuestra forma de pensar, sentir y actuar.

2.- Manifiesto de referencia:

La Asamblea Mundial de la Salud presentó el 22 de abril de 2016 un documento de 43 páginas titulado «Acción multisectorial para un envejecimiento saludable basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud», donde establece las bases que justificaban la declaración del decenio (7). En él centraré mis próximos cometarios.

Amplía el concepto de capacidad funcional, englobando en ella distintos componentes: la capacidad intrínseca de la persona (combinación de sus capacidades físicas, mentales y psicosociales), los entornos en los que vive entendidos en su sentido más amplio, los aspectos sociales y normativos, y, por supuesto, la interrelación entre todos ellos. Abarcaría la totalidad del llamado «ciclo de la vida», un concepto temporal que se ha ido progresivamente incorporando a todo tipo de documentos al respecto elaborados por las diferentes sociedades nacionales e internacionales de geriatría y gerontología cuando abordan estos temas (8), y que obliga a plantearse el envejecimiento saludable desde edades muy precoces.

Se nos recuerda que «los cambios que conducen al envejecimiento ... son complejos. En el plano biológico, la acumulación gradual de una gran variedad de daños moleculares y celulares que reducen gradualmente las reservas fisiológicas, aumentan el riesgo de enfermar y disminuyen en general la capacidad del individuo.... no son lineales ni uniformes, y solo se asocian vagamente con la edad ...». También que «más allá de las pérdidas biológicas, la vejez ... conlleva otros cambios importantes, por ejemplo en las funciones y posiciones sociales». Destaca la importancia de elaborar una respuesta de salud pública al envejecimiento y de tener en cuenta estrategias que refuerzan la recuperación y el crecimiento psicosocial. Dado que las normas culturales que consideran la vejez como un periodo inevitable de declive pueden actuar contra tales esfuerzos, el documento enfatiza la importancia de combatir muchos de los estereotipos que definen actualmente lo que es ser «viejo».

Se pone énfasis en la prevención, sobre todo en los estilos de vida y en la necesidad de abordar los problemas derivados de la cronicidad en el paciente mayor, contemplados desde la doble óptica sanitaria y social. Enfatiza las medidas encaminadas a hacer efectivo el reconocimiento de sus derechos, incluida la lucha contra el edadismo en cualquiera de sus formas. También en las dirigidas a facilitar la integración y la participación activa de la persona mayor en el conjunto de la sociedad.

Para lograr un «envejecimiento saludable» establece cinco objetivos estratégicos (tabla 1),

Tabla 1.- OBJETIVOS ESTRATÉGICOS PARA UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Lograr el compromiso de cada país para adoptar medidas adecuadas sobre el envejecimiento saludable.
Crear entornos adaptados a las personas mayores.
Armonizar los sistemas de salud con las necesidades de las personas mayores.
Fomentar sistemas sostenibles y equitativos para ofrecer atención a largo plazo (domiciliaria, comunitaria e institucional).
Mejorar los métodos de medición, seguimiento e investigación sobre envejecimiento saludable.

seleccionados entre los 17 objetivos de «desarrollo sostenible» elaborados poco antes por la propia NU (9). Los dos primeros piden un compromiso para adoptar medidas concretas específicas para cada país y crear sobre ellas entornos adaptados a la persona mayor. Fortalecer las capacidades para formular políticas basadas en pruebas científicas contrastadas. Entre los «entornos adaptados a las personas mayores» se alude al domicilio y a la comunidad, pero también a las calles, los transportes, los servicios sociales, la atención a la salud y los valores sociales. Insiste en buscar medidas que potencien todo lo que sea autonomía y participación del colectivo de más edad.

Los objetivos estratégicos tres y cuatro intentan armonizar los sistemas de salud con las necesidades de los mayores y fomentar medidas para una adecuada atención sanitaria a largo plazo (domiciliaria, comunitaria e institucional). El documento habla de «sistemas sostenibles y equitativos».

El último objetivo estratégico se centra en mejorar los procedimientos de medición, seguimiento e investigación para lograr los efectos deseados dentro de un marco donde debe primar la equidad y existir una buena relación coste-eficacia. Los cinco objetivos estratégicos, aunque independientes, están interrelacionados, se refuerzan mutuamente y están armonizados con esta visión del envejecimiento saludable. Cada uno de ellos comprende tres esferas de acción prioritarias, cuyos contenidos son desarrollados en el documento.

Aparece un apartado destinado a comentar la adecuada utilización de los recursos disponibles y otro, relativamente extenso, donde se presenta y detalla, junto a un posible calendario, una eventual metodología de trabajo y una distribución de funciones para ser utilizada como guía a la hora de priorizar e implementar los objetivos estratégicos descritos.

Se recuerda que «la mayoría de los problemas de salud de las personas mayores están relacionados con trastornos crónicos, sobre todo con enfermedades no transmisibles»; y «muchas de esas enfermedades se pueden prevenir o retrasar mediante comportamientos que propicien la salud. Incluso en edades muy avanzadas, la actividad física y la buena nutrición pueden arrojar beneficios extraordinarios para la salud y el bienestar». Numerosos problemas de salud y pérdidas de capacidades se pueden gestionar eficazmente, en particular si se detectan con suficiente antelación. Aun en personas con pérdida de capacidades, los entornos favorables pueden permitir una vida digna y un desarrollo personal. Sin embargo, constata el informe que el mundo está «muy lejos de este ideal, en particular para las personas mayores pobres y las pertenecientes a grupos sociales desfavorecidos».

Por ello se considera preciso «adoptar urgentemente medidas amplias de salud públicas».

3.- Europa: dos referencias complementarias y una nota breve

A raíz de esta declaración han ido apareciendo nuevos documentos doctrinales en un intento de desarrollar mensajes y sensibilizar a las administraciones, a los profesionales y a la propia sociedad. Comentaré dos documentos surgidos en el marco europeo.

La Comisión Europea ha publicado este mismo año (2021) un «Libro verde sobre el envejecimiento» (10) con el fin expreso de fomentar la solidaridad y la responsabilidad entre generaciones. Un documento espléndido cuya simple lectura justificaría una sesión académica.

Declara como objetivo explícito la necesidad de promover e «iniciar un amplio debate político sobre el envejecimiento con el fin de discutir opciones sobre cómo anticiparse y responder a los desafíos que plantea y las oportunidades que brinda». Como es habitual aporta datos demográficos y enfatiza la trascendencia del envejecimiento progresivo de la población. Recuerda que «esta tendencia ha tenido un impacto significativo sobre las vidas cotidianas de la gente y sobre nuestras sociedades. Tiene implicaciones para el crecimiento económico, la sostenibilidad presupuestaria, la asistencia sanitaria y los cuidados de larga duración, el bienestar y, también, para la cohesión social». Insiste en que debemos «examinar nuevos enfoques y garantizar que nuestras políticas sean adecuadas al objetivo perseguido en una época de cambios importantes». Destaca entre estos cambios la «doble transición ecológica y digital» así como las «nuevas formas de trabajo y la amenaza de pandemias», todo ello con un impacto especial sobre el colectivo de mayor edad.

Alude al «pilar europeo de derechos sociales» (tabla 2). Junto con la búsqueda de un envejecimiento saludable y activo pone énfasis en la necesidad de un aprendizaje que se inicie en la infancia y no se abandone en ningún periodo de la vida. El concepto «ciclo de la vida» subyace como una referencia constante en la que enmarcar las medidas óptimas en cada momento conducentes a un envejecimiento saludable.

El documento se detiene en muchas de las medidas ya comentadas en el apartado anterior. A modo de resumen cabe recordar que: «El envejecimiento saludable y activo trata de fomentar estilos de vida saludables a lo largo de nuestras vidas e incluye nuestros patrones de consumo y nutrición, así como nuestros niveles de actividad física y social. Ayuda a reducir el riesgo de sufrir obesidad, diabetes y otras enfermedades no transmisibles que van en aumento. ».

Destaca que «el envejecimiento saludable y activo tiene un efecto positivo sobre el mercado laboral, las tasas de empleo y nuestros sistemas de protección social y, por tanto, en el crecimiento y la productividad de la economía. El envejecimiento saludable y activo es una elección y una responsabilidad personales, pero depende en gran medida del entorno en el que la persona viva, trabaje y socialice.»

Tabla 2.- PRINCIPALES DERECHOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Pensiones y prestaciones
Cuidados de larga duración,
Asistencia sanitaria
Integración de las personas con discapacidad
Protección social
Equilibrio entre la vida profesional y la vida privada
Educación, formación y aprendizaje permanente.

Considera que «las políticas públicas pueden desempeñar una importante función de apoyo. Las medidas proactivas pueden ayudar a evitar/detectar enfermedades y a proteger a las personas de los efectos de una mala salud. Contribuyen a que el envejecimiento saludable y activo se convierta en una elección más sencilla incluso para aquellas personas en situaciones de vulnerabilidad. Existen formas innovadoras de fomentar estilos de vida saludables entre los niños y los jóvenes, incluyendo hacerlo a través de la tecnología digital segura, los juegos y las plataformas y aplicaciones de aprendizaje. La medicina personalizada puede ayudar a identificar, en una fase temprana, a las personas que se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedades concretas a lo largo de la vida».

Próximo en el tiempo apareció en 2019 un extenso documento (294 pgs) elaborado por SAPEA (*Science Advise for Policy by European Academies*), titulado «*Transforming the future of Aging*», un organismo que integra a las diferentes Academias de Medicina de Europa y que intenta mejorar, actualizar y homogeneizar sus políticas sanitarias relacionadas con el colectivo de más edad. Pretende, en el marco del Horizonte 2020 establecido por la Comisión Europea, «identificar y sugerir respuestas a los retos del envejecimiento». Hacerlo desde una perspectiva sanitaria y social a través de un documento que sirva a la propia Comisión, a los responsables de estas materias en los países miembros y a cualquier otro organismo involucrado en el tema (11).

El resultado, tras más de un año de trabajo se ha concretado en un texto, de lectura altamente recomendable, que recoge y pondera algunos aspectos clásicos bien conocidos como los relativos a los estilos de vida y a la necesidad de actuar sobre los mismos desde edades muy precoces. También la obligación de establecer sistemas sociales y sanitarios de atención a la persona mayor integrados, holísticos, fácilmente accesibles y que vayan incorporando progresivamente los avances tecnológicos, aunque estos deben considerarse siempre como complemento y nunca como alternativa a unos profesionales expertos y bien formados.

El documento constata la enorme heterogeneidad que determina el hecho de envejecer, pero insiste y razona en el carácter de «oportunidad» que representa haber alcanzado una edad avanzada, para el propio individuo y para el conjunto de la sociedad en la que vive. Considera que la edad, un simple número, nunca debe ser utilizada para categorizar y clasificar a los individuos. También los roles que para envejecer en buenas condiciones deben ser asumidos durante todo el proceso vital, o que el tema de los costes derivados del envejecimiento individual y poblacional deberá confrontarse siempre con los beneficios derivados de este proceso.

Habla de iniciativas y de formas de prevención en la edad media de la vida, de la necesidad de establecer medidas que favorezcan el envejecimiento en el propio domicilio y de crear servicios de apoyo específicos tanto en el mundo sanitario como en la esfera social. Dedicar mucho espacio a las enormes posibilidades que se desprenden de las nuevas tecnologías, así como a las cuestiones relacionadas con la formación básica y continuada de los profesionales más próximos a este colectivo.

Comento, finalmente, un texto de la Sociedad Británica de Geriátrica (BGS) por el significado de esa asociación como referente histórico en el desarrollo de la atención especializada al anciano. En 2020 la BGS ha elaborado y remitido a su gobierno, un documento titulado «*Healthier for longer: How healthcare professionals can support older people*» (Más sanos y durante más tiempo: cómo los profesionales de la salud pueden potenciar a las personas mayores) (12). El objetivo es recordar algunas medidas que los profesionales de la salud podemos realizar, englobadas bajo el epígrafe las «5 c» (Tabla 3). Recomendaciones que buscan contribuir a mejorar la capacidad del profesional para reducir, prevenir o retrasar los eventos negativos que suelen acompañar a la vejez. El documento pretende, igualmente, proporcionar a su gobierno material de trabajo para sus decisiones en este terreno en línea con la declaración de «decenio del envejecimiento saludable» de la OMS.

Tabla 3.- SOCIEDAD BRITÁNICA DE GERIATRÍA. REGLA DE LAS 5 «C»

1.- Contactos. Aprovechar cada encuentro con el anciano, programado o no, como una oportunidad para insistir en la necesidad del autocuidado y para recordarle los apoyos a los que puede acudir en caso necesario.
2.- Cobertura. Asegurarse de que el anciano tiene siempre cubiertas sus necesidades básicas. La persona mayor necesita por encima de todo ser capaz de ver, oír, comer, beber y dormir bien.
3.- Consideración. Valorar a la persona como un todo. Las cuestiones relacionadas con la salud pueden no ser las únicas, ni sus principales preocupaciones. Es necesario preguntar qué otros temas representan un problema y buscar la forma más adecuada para afrontar en cada caso las soluciones oportunas.
4.- Comunicación. Intercambiar palabras y preocupaciones con claridad. Ser capaces de transmitir los mensajes de una forma comprensible de manera que el anciano los entienda y puedan serle de ayuda para mejorar su estado de salud.
5.- Colaboración. Recordar siempre que hay que trabajar en equipo con otros profesionales sanitarios y/o sociales, con la familia y con el propio protagonista.

Son medidas contrastadas que se comentan solas, relacionadas principalmente con temas clásicos como hábitos de vida, manejo de fármacos, el sueño, la salud ocular y otras similares. Reglas sencillas, cargadas de sentido común, que insisten en puntos básicos. Repetir los mensajes importantes siempre ha sido una buena forma de mejorar su cumplimiento. Un principio también aplicable a los profesionales de la atención al anciano en el mundo sanitario o en cualquier otro.

4.- Y en España ¿Qué?

A 1 de enero de 2020 había 8.759.990 españoles mayores de 65 años (18,5 %) y 1.567.374 con 85 o más (3,3 %). Las respuestas al llamamiento de la OMS a nivel de sociedades científicas, asociaciones, publicaciones o fundaciones especializadas, tanto de carácter público como privado, relacionadas con la vejez y con la salud del mayor, ha sido amplia y creo que positiva. Incluye instituciones oficiales tipo IMSERSO, sociedades científicas como la SEGG y otras muchas entidades involucradas en el tema. En mayor o menor medida se ha generado información, comentarios, debates y propuestas de actuación globales o monográficas. Imposible resumirlas.

Como ejemplo representativo citaré el manifiesto de la «Mesa estatal por los derechos de las personas mayores», al que se adhirieron 19 asociaciones, publicado con motivo del «Día Internacional de las Personas Mayores» el año anterior (1.octubre.2020). El manifiesto supone una denuncia –incluye también propuestas- y toma como referencia el hecho de que las personas mayores encuentran barreras en el ejercicio de sus derechos y sufren restricciones en el acceso a bienes o servicios, especialmente si se encuentran en situación de pobreza, exclusión social o viven en el medio rural. (13).

La Comisión de Derechos Sociales del Senado ha puesto en marcha durante el primer semestre del año actual una ponencia para estudiar el proceso de envejecimiento en España. Viene realizando consultas a entidades del sector, también a expertos individuales, con el fin de redactar un documento en este sentido (14)

También en un plano oficial merece comentarse el extenso documento «España 2050» elaborado recientemente por nuestro gobierno (15), donde se aborda de manera específica el tema del envejecimiento en el apartado llamado «desafío número 5». Su título, muy en consonancia con el «envejecimiento saludable», es «Preparar nuestro estado de bienestar para una sociedad más longeva».

El texto detalla los cambios demográficos operados en los últimos decenios, poniendo el énfasis en el aumento de la esperanza de vida y en la reducción de la patología y de la discapacidad entre las personas de edades avanzadas. Ligado a ello destaca su significado en lo que tiene de incremento de oportunidades sociales y económicas en múltiples ámbitos, así como el desafío que estos cambios demográficos suponen para la sostenibilidad del estado de bienestar y lo que representa de aumento notable del gasto público en pensiones. Entre las medidas necesarias para afrontar este desafío se mencionan las que aparecen en la tabla 4.

Son recomendaciones en línea con las sugeridas por la propia OMS para este decenio y, aunque no pasan de moverse en el terreno de los proyectos y las buenas intenciones, tienen el valor de proceder de un documento oficial promovido por el gobierno de la nación y suponen un buen referente para cualquier consideración futura al respecto. Sólo falta tomar las medidas necesarias para convertir esos deseos en realidad. Los puntos clave sobre los que se debe actuar están bien establecidos en el plano teórico.

Tabla 4.- ESPAÑA 2050: desafío nº 5: «Preparar nuestro estado de bienestar para una sociedad más longeva» (algunas propuestas)

Necesidad de una «participación cada vez más activa del mayor en la vida económica y social».
Superar estereotipos anticuados sobre la vejez.
Adaptar muchos empleos a las capacidades y expectativas de los trabajadores(as) «senior».
Facilitar la compatibilización de la pensión con el empleo.
Asegurar la suficiencia y sostenibilidad de las pensiones públicas.
Reforzar nuestro sistema nacional de salud.
Mejorar nuestra red pública de unidades de larga duración.

Gobierno de España (15)

5.- A modo de balance

Cabe concluir que el envejecimiento poblacional constituye uno de los grandes desafíos de nuestra era, a la altura del reto del cambio climático o del tecnológico. Así lo expresan los organismos internacionales desde Naciones Unidas, hasta la Unión Europea o la OMS y así lo vivimos los ciudadanos. Considerar el decenio 2020-2030 como el del envejecimiento saludable es una consecuencia lógica. Buscar este objetivo no sólo tiene repercusión sobre la salud individual, sino también sobre la colectiva y sobre la calidad de vida del conjunto de la población. También, más allá de la salud, incide en problemas trascendentes como pueden ser las formas de organización social o la planificación de la macro y microeconomía.

Se trata de algo poco especulativo. A lo largo del decenio aumentará el número y la proporción de personas mayores que vivirán en mejores condiciones físicas, mentales y culturales. Ello obliga a replantearse cuestiones como su rol social y el esfuerzo por una sociedad menos edadista y más participativa. La doctrina, saber cómo hemos llegado a este punto, cuáles son los elementos claves sobre los que se debe actuar y cuáles las estrategias más adecuadas para lograr estos objetivos subyacen en los distintos documentos comentados. El problema es universal. Las respuestas deben serlo también, pero cada país y cada colectivo debe buscar e interpretar su propia responsabilidad. Precisar en cada caso la dinámica más adecuada,

Los principales mensajes están claros. El envejecimiento individual y poblacional nunca debe ser visto como una desgracia sino como una oportunidad. Los tres pilares básicos en lo que respecta

al individuo serían a) vivir lo que algunos llaman en «aprendizaje permanente»; b) priorizar las conductas preventivas basada en los estilos de vida (actividad física mantenida, alimentación adecuada, evitar hábitos tóxicos), así como en la huida de todo tipo de factores de riesgo, y c) participar activamente en la vida social. Todo ello iniciado en la infancia y mantenido durante todo el ciclo vital.

Desde la perspectiva de la persona mayor mantenerse como participante activo en una sociedad que tiende al rechazo representa un esfuerzo que incluye superar inercias y retos sociales. También, adaptarse a situaciones y entornos que pueden ser muy distintos de los previos.

La sociedad deberá comprometerse, a través de políticas públicas, a estimular las acciones individuales, adoptando medidas que favorezcan estos comportamientos. Como focos prioritarios deberá cuidar la lucha contra cualquier forma de edadismo y potenciar la solidaridad intergeneracional. También generar una conciencia colectiva, contribuir a la formación del profesional implicado en estos temas, y potenciar la investigación sobre el envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christensen K, Doblhammer G, Vaupel JW. Ageing population: the challenges ahead.- Lancet 2009; 374:1196-1208
2. Active ageing: a policy framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/NMH/NPH/02.8)

3. IMSERSO.- Libro blanco sobre el «Envejecimiento activo». Ministerio de Sanidad y política social .Madrid. 2011. 730 pgs.
4. Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA), HelpAge International. Nueva York-Londres 2012
5. OMS. Ageing and health: «2º Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud» . Ginebra. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873_spa.pdf?ua=1
6. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Michel JP. The world report on ageing and health. A policy framework for healthy ageing. Lancet 2016; 387:2145-2154.
7. OMS. Acción multidisciplinar para un envejecimiento saludable basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundial sobre el envejecimiento y la salud (OMS 69 Asamblea Mundial de la Salud. A69/17. Ginebra. Abril 2016). Rev Esp Geriatr Gerontol 2002; 37 (supl 2):74-105.
8. Vaughan CP, Dale W, Allore HG, et al. AGS report on engagement related to the NIH inclusión across the lifespan policy. J Am Geriatr Soc 2019; 67:211-217.
9. OMS. Decisión WHA67(13) (2014)
10. Comisión Europea. «Libro verde sobre el envejecimiento»: Fomentar la solidaridad y la responsabilidad entre generaciones. Bruselas. 27.1.2021. Pgs: 26.
11. SEAPA (Science Advise for Policy by European Academies). «Transforming the future of Aging». Bruselas. 2019.
12. Sociedad Británica de Geriatria. www.bgs.org.uk/healthierforlonger.
13. Mesa estatal por los derechos de las personas mayores.- Manifiesto. Madrid: 1 de octubre de 2020.
14. Senado de España Comisión de Derechos Sociales. Ponencias de estudio. XIV Legislatura Ponencia de estudio sobre el proceso de envejecimiento en España Madrid. 2021.
15. Gobierno de España. España 2050: Fundamentos y Propuestas para una Estrategia Nacional a largo plazo Oficina nacional de perspectiva y estadística. Madrid. 2021. 675 pgs

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:

Ribera Casado JM. Una década para el envejecimiento saludable. 2020-2030. An RANM. 2021;138(03): 214-220. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev02

REVISIÓN

MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS OBESIDADES INFANTILES

PRECISION MEDICINE IN CHILDHOOD OBESITIES

Gabriel Á. Martos-Moreno^{1,2,3}; Jesús Argente^{1,2,3,4}¹ Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid.² Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.³ CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.⁴ IMDEA Research Institute on Food and Health Sciences. UAM + CSIC.**Palabras clave:**Obesidad infantil;
Genética;
Sindrómica;
Comorbilidades;
Tratamiento de la
obesidad;
Precisión.**Keywords:**Childhood obesity;
Genetic;
Syndromic;
Comorbidities;
Obesity management;
Precision.**Resumen**

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica en nuestro medio debido a su elevada prevalencia. Si bien el desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyace a la acumulación excesiva de tejido adiposo en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectos de obesidad, la susceptibilidad de cada paciente al desarrollo de la misma varía notablemente entre sujetos en función de su dotación genética individual. Los avances en el conocimiento de esta última derivan del progresivo esclarecimiento de las bases fisiopatológicas del control del apetito, la saciedad y del gasto energético. A este progreso ha contribuido notablemente el estudio del creciente número de casos de obesidad ocasionados por alteraciones genéticas (síndromicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Por lo tanto, en la actualidad, es necesario hablar de «obesidades infantiles», ya que la base fisiopatológica subyacente a la acumulación excesiva de tejido adiposo, como manifestación fenotípica común, presenta una gran variabilidad interindividual y los avances en el descubrimiento de pacientes con obesidades monogénicas amplían considerablemente las bases fisiopatológicas modernas de la obesidad. Consecuentemente, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica que conduce inexorablemente a un cambio en el abordaje terapéutico, tanto de la obesidad como de sus comorbilidades asociadas en cada paciente. Los resultados obtenidos con el empleo de un análogo de melanocortina, setmelanotide, en pacientes con deficiencia de *POMC* (proopiomelanocortina), *LEPR* (receptor de leptina) y *PCSK1* (convertasa de pro-proteínas tipo subtilisina-kexina 1) y, más recientemente, los descubrimientos en la estructura y arquitectura del *MC4R* (receptor número 4 de melanocortina), permitirá un análisis preciso de los efectos de las mutaciones de pérdida de función en el gen *MC4R* asociadas a obesidad y una predicción estructural de su respuesta a setmelanotide, dirigiéndonos a una terapia personalizada basada en una medicina de precisión.

Abstract

Obesity is currently one of the most common consultations in pediatrics due to its high prevalence rate in our environment. Even though an impaired balance between caloric intake and energy expenditure underlies the excessive accumulation of adipose tissue in most cases of childhood and adolescent obesity, there is a high interindividual variability in the susceptibility to develop obesity, which is based largely on each person's singular genetic background. Advances in our understanding of the latter arise from the progressive unravelling of the pathophysiological bases of the mechanisms involved in the control of appetite, satiety, and energy expenditure. An important body of evidence in this field has derived from the study of an increasing number of cases of obesity with proven genetic (either syndromic or not), endocrinological or secondary etiology. Consequently, we now need to speak in term of «childhood obesities» when referring to the common phenotypic trait of excessive adipose tissue accumulation as the underlying pathophysiological bases are widely different between subjects; thus, individualized diagnostic and management approaches both, for obesity itself as for its associated comorbidities are required. Furthermore, the advances made in identifying patients with monogenic diseases cosegregating with the phenotype of obesity have considerably increased the modern pathophysiological bases of obesity. Therefore, it is imperative to individualize the diagnostic strategy, thus leading to a relevant change in the therapeutic approach. In fact, the results obtained by using the analog of melanocortin, setmelanotide, in patients with *POMC* (proopiomelanocortin), *LEPR* (leptin receptor) and *PCSK1* (proprotein convertase subtilisin-kexin type 1) deficiency, and more recently studies of the structure and architecture of the *MC4R* (melanocortin receptor number 4), may allow a more precise analysis of the effects of the loss-of-function mutations in *MC4R* associated to obesity, as well as structural prediction of their responsiveness to setmelanotide, leading to a personalized therapy based on precision medicine.

Autor para la correspondencia

Jesús Argente Oliver

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Avda. Menéndez Pelayo, 65 · E-28009 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: jesus.argente@fundacionendo.org

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil radica en la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño, conduciendo a un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas y mortalidad precoz (1).

La cuantificación del contenido graso corporal puede efectuarse de forma directa y precisa mediante bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X [DEXA] o hidrodensitometría. Sin embargo, dada su limitada disponibilidad y coste económico se ha universalizado la estimación indirecta del contenido graso corporal mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC) ($IMC = \text{peso [kg]} / (\text{talla [m]})^2$), pese a sus limitaciones (1).

Es preciso el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales, estableciéndose una intensa controversia pese a los intentos de unificación de distintas instituciones como la OMS o la IOTF (*International Obesity Task Force* (2)), no existiendo un consenso internacional. En nuestro medio, definimos el sobrepeso y la obesidad con los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC (referencias poblacionales de Hernández y colaboradores del año 1988) (3).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y, teniendo en consideración que el establecimiento de comorbilidades graves asociadas a la obesidad suele ocurrir, con mayor frecuencia, en etapas posteriores de la vida, no es de extrañar que tampoco exista consenso actualmente sobre la definición del concepto de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia, proponiendo algunos autores los límites de +3 SDS (superior al triple de la desviaciones estándar de la media) de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como posibles «puntos de corte» para definirla.

Asimismo, tampoco existe consenso sobre la definición de obesidad de inicio precoz, sugiriéndose edades orientativas (inicio por debajo de los 5 años o de los 2-3 años para los más conservadores) para establecer dicho límite (1).

El término «obesidad» puede ser el resultado de un conjunto de patologías etiológicamente heterogéneas que comparten dicho rasgo fenotípico. Por consiguiente, es menester establecer estrategias diagnóstico-terapéuticas para las potenciales etiologías.

Desde 1995 hemos profundizado en el conocimiento de los mecanismos reguladores del balance energético y, muy especialmente, de las bases genéticas sobre las que se produce la acumulación patológica de tejido adiposo, así como del análisis de la función endocrinológica de éste (4).

Epidemiología de las obesidades en la infancia en nuestro medio

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar debido a la escasez de registros epidemiológicos nacionales seriados, a las diferencias metodológicas entre los estudios disponibles y al elevado número de factores que pueden sesgar los datos obtenidos en distintas muestras poblacionales. El estudio PAIDOS'84 reflejó una prevalencia de obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos y posteriormente el estudio enKid, desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3534 individuos informó de una prevalencia de obesidad infantil del 13,9% (12% en niñas y 15,6% en niños), así como del 12,4% en sobrepeso (5).

El estudio ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad), desarrollado en el periodo 2010-2011 sobre una muestra de 7659 niños y niñas de 6 a 9,9 años estimaba la existencia de un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad (6). Asimismo, son reseñables los datos que muestran la influencia del nivel socioeconómico en la prevalencia de esta enfermedad con un incremento en familias con nivel educativo más bajo (7).

El Instituto Nacional de Estadística en julio 2018 (8), comunicó una prevalencia de obesidad (9,13 y 9,33%), y de sobrepeso (16,30 y 16,42%) en niñas y niños de 2 a 17 años, respectivamente, similar a la existente en los años 2006 y 2012, reflejándose la tendencia a su estabilización en la última década (2).

Clasificación de las obesidades pediátricas orientada a su etiología:

Deben incluirse alteraciones genéticas, genómicas, epigenéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, crece de forma continuada al tiempo que lo hacen nuestros conocimientos fisiopatológicos de la esta enfermedad (1,2). No obstante, aún no es posible establecer un diagnóstico etiológico en la mayor parte de los pacientes, habiéndose acuñado tradicionalmente términos como «común» o «exógena» para definir a esta entidad.

a) Obesidad «exógena», «común», «poligénica», o «idiopática»

Este grupo englobaría a todos aquellos pacientes en los que no podemos establecer una etiología de su exceso de peso. cualquier paciente afecto de obesidad, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de niveles reducidos de actividad física determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional y a limitaciones similares de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en grado semejante. Esto es debido a que estos factores «exógenos» actúan sobre

una base «endógena», que explicaría la gran hereditabilidad familiar de la obesidad, que se estima en un 50-75% de los casos, con un creciente número de genes y variantes postulados entre los que destacan algunos polimorfismos en genes como *FTO* (*fat mass and obesity associated*) (1).

Por este motivo, sería más acertado denominar a este tipo más común de obesidad «*obesidad poligénica*», pues es esta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales. Esta evidencia, ya objetivada en estudios comparativos entre gemelos idénticos y no idénticos (9), se ha intentado sistematizar mediante el desarrollo de sistemas de puntuación orientativos de este grado de susceptibilidad al desarrollo de obesidad basados en las diferentes variantes en genes determinados (10). Sobre esta base de predisposición genética individual, las modificaciones epigenéticas, parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad (11).

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños tiene una etiología multifactorial, sobre una base poligénica, que unida a factores ambientales favorecedores de obesidad, determinarán finalmente su desarrollo. Por tanto, podemos afirmar que la etiología de la obesidad en estos pacientes es «*idiopática*».

b) Obesidad de etiología genómica / epigenética / monogénica:

Se ha constatado la existencia de variaciones en el número de copias (CNVs, duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz, algunas de ellas con fenotipos superponibles a los de entidades sindrómicas conocidas, y con problemas cognitivos asociados, que pueden plantear el diagnóstico diferencial con las mismas. En estas duplicaciones o deleciones, uno o varios genes pueden verse implicados, constituyendo un buen ejemplo de estas causas *genómicas* de obesidad las deleciones en la región 16p11.2 que incluyen al gen *SH2B1* (*SH2B adaptor protein 1*) (12).

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos* subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos, como los síndromes de Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann o el pseudohipoparatiroidismo (13).

La obesidad de etiología *monogénica* es consecuencia de la presencia de variantes de secuencia patogénicas en un único gen. Excede las pretensiones de este artículo su análisis exhaustivo, que puede ser consultado en artículos de revisión (1,2,14,15). Las formas monogénicas de obesidad se podrían sistematizar en tres grupos:

b1). Mutaciones en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

Las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localiza en el *núcleo arcuato* del

hipotálamo, integrando la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida en aquél y señalizan mediante los productos derivados de la POMC tras su fraccionamiento por acción de la convertasa de pro-hormonas 1 (PCSK1), principalmente mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). La α -MSH actúa sobre otros núcleos hipotalámicos por medio de los receptores de melanocortina (MCR), cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexigénicos (1,2,16). En el ser humano se han descubierto mutaciones patogénicas que cosegregan con el fenotipo de obesidad en los siguientes genes:

Leptina (LEP): El peso se incrementa durante los 3 primeros meses de vida, mostrando retraso o ausencia de desarrollo puberal, como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotrofo que frecuentemente presentan.

Receptor de leptina (LEPR): Los pacientes muestran obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal al nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los seis meses de edad con intensa resistencia a la acción de la insulina. Pueden presentar hipogonadismo hipogonadotrofo, así como otras deficiencias hormonales adenohipofisarias.

Proopiomelanocortina (POMC): Su deficiencia ocasiona insuficiencia suprarrenal en el período neonatal, requiriendo tratamiento con corticosteroides.

Las mutaciones en *POMC* se describieron inicialmente asociadas a hipopigmentación del cabello, pero este rasgo no está presente en todos los pacientes. Suelen mostrar un peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida.

Recientemente, se han descrito los primeros casos de pacientes con obesidad grave portadores de variantes en el gen del coactivador del receptor de esteroides número 1 (*SRC1*), que modula la actividad de *POMC* inducida por leptina (17).

Convertasa de proproteínas tipo subtilisina kexina 1 (PCSK1): Su inactivación determina obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, que pueden acompañarse de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo y concentraciones plasmáticas elevadas de *POMC* y proinsulina, así como hipoinsulinemia.

Receptor 4 de melanocortina (MC4R): Las mutaciones en este gen cursan con gran obesidad e hiperfagia. Constituyen la causa más común de obesidad humana de etiología monogénica.

La mayoría de las mutaciones de *MC4R* con pérdida de función son heterocigotas heredadas de forma dominante, si bien se han descrito casos aislados de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo.

b2). Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo:

En los últimos años se han descrito, en relación con el desarrollo de obesidad en el ser humano, anomalías en varios genes relevantes en el proceso de desarrollo del hipotálamo, que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central: *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* y *SH2B1*. Sin embargo, desconocemos los mecanismos exactos en su asociación a obesidad. Además de *SH2B1* (afectado en las deleciones en 16p11.2), destacan las mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi. Sin embargo,

en otras familias la presencia de mutaciones en *SIM1* no se asocia a estigmas malformativos y alteraciones del desarrollo (18).

b3). Obesidad en Síndromes Polimalformativos:

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos (TABLA 1). Sus características físicas más comunes han sido detalladas en revisiones previas (1,15). Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström y Carpenter, en los que la obesidad está presente.

Tabla 1.- Síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos.

Alström	OMIM: 203800
Bardet-Biedl	23 subtipos OMIM
Beckwith-Wiedemann	OMIM: 130650
Börjesson-Forssman-Lehmann	OMIM: 301900
Biamond II	OMIM: 210350
Carpenter	OMIM: 201000
Clark-Baraitser	OMIM 300602
Cohen	OMIM: 216550
Down	OMIM: 190685
Laurence-Moon	OMIM: 245800
M.E.H.M.O. (Mental disorder, Epilepsy, Hypogonadism, Microcephaly and Obesity)	OMIM: 300148
M.O.M.O. (Mental disorder, Ophtalmopathy, Macrocephaly and Obesity)	OMIM:157980
Nguyen	OMIM: 609643
Prader-Willi	OMIM: 176270
Schaaf-Yang	OMIM: 615547
Schinzle-Bernasconi	OMIM: 269870
Smith-Magenis	OMIM: 182290
Summitt	OMIM: 272350
Urban	OMIM: 264010
Wilson-Turner	OMIM: 309585
WAGRO	OMIM: 612469

Abreviaturas: OMIM: On-line Mendelian Inheritance in Man Database (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).

Debido a las limitaciones intelectuales y físicas de estos pacientes, así como a los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben, el desarrollo de obesidad en estos pacientes está influido por su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria. Sin embargo, algunos pacientes, como los afectos del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Almström o síndrome de Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica hipotalámica.

c) Obesidad secundaria:

La obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las patologías endocrinológicas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de GH o pseudohipo-

paratiroidismo), los procesos patológicos o procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria y los tratamientos farmacológicos con principios psicoactivos o con acción hormonal (1,15).

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo es posible objetivar una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias. Entre ellas, las comorbilidades metabólicas merecen especial atención, debido a su función en el riesgo cardiovascular en la vida adulta. En la **TABLA 2** se enumeran algunas de las comorbilidades más frecuentemente observadas, remitiéndose al lector a nuestras revisiones previas (1,2,15).

Tabla 2.- Comorbilidades más frecuentemente asociadas a la obesidad y síntomas más característicos.

Comorbilidades hormonales	• Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal: Incremento en la producción de cortisol, de su aclaramiento urinario y secundariamente de ACTH con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada). • Eje somatotropo: Crecimiento incrementado para su EC (adecuado para la EO). • Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: Disminución de SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en algunos niños). SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a insulina).
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución del gasto cardíaco, arritmias, HTA, arteriosclerosis, patología coronaria.
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma. SAOS.
Comorbilidades gastro-intestinales	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliares. Deficiencia de oligoelementos (hierro),
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, <i>genu valgum</i>). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (<i>tibia vara</i>).
Comorbilidades emocionales	Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva (<i>binge eating</i>).
Otras comorbilidades	<i>Pseudotumor cerebri</i> , colecistitis, pancreatitis, intérrigo (infecciones locales), estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia).

Abreviaturas: ACTH: Hormona corticotropa; DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: Edad cronológica; EO: Edad ósea; HC: Hidratos de carbono; HDL: Lipoproteína de alta densidad; HTA: Hipertensión arterial; IHC: Intolerancia a los hidratos de carbono; LDL: Lipoproteína de baja densidad; RI: Resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina; SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño; SHBG: Proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: Síndrome de ovario poliquístico; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

La complicación metabólica más precoz y prevalente en la obesidad infantil es la resistencia insulínica (RI), junto con la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de HDL colesterol, siendo extraordinariamente infrecuente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (19). Entre las condiciones consideradas como «estados prediabéticos» por la Asociación Americana de Diabetes (20), la presencia aislada de una alteración de glucemia en ayunas (AGA, 100-110 mg/dl) o de una HbA1c entre 5,7 y 6,4% no suelen mostrar asociación significativa con otras comorbilidades metabólicas, mientras que sí lo hace la existencia de intolerancia a hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dl a los 120' en el test de tolerancia oral a la glucosa) (19).

Para establecer el diagnóstico de Síndrome Metabólico la IDF propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura) junto con las alteraciones glucémicas (AGA o DM2) y lipídicas (triglicéridos y HDL-colesterol) e hipertensión arterial, exclusivamente a partir de los 10 años de edad (21). No obstante, estos criterios deberían ser revisados para su adaptación a la edad pediátrica (19). De forma especular, la definición del estado de obesidad «metabólicamente sana» en el periodo infanto-juvenil es controvertida y constituye un concepto dinámico relacionado con la evolución ponderal (22).

Las características metabólicas y de composición corporal divergen entre distintos grupos étnicos (por ejemplo, etnia hispana vs. caucásica) (23).

Evaluación y diagnóstico

Además de la estimación indirecta (IMC) o cuantificación (métodos directos) del contenido graso corporal, es importante evaluar su distribución. Para ello, la medición de los perímetros de cintura y cadera es el método más accesible en la práctica clínica, mientras que la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética son más precisos para los casos que así lo requieran.

Debemos identificar los antecedentes clínicos o rasgos físicos sugerentes de una causa subyacente a la obesidad; si bien, la mayoría de los pacientes con causas genéticas de obesidad no muestran un fenotipo específico.

La anamnesis incidirá en la orientación etiológica de la obesidad, haciendo especial hincapié en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar, con especial atención a la presencia de hiperfagia y la sensación de saciedad en el niño (1,15,20).

La exploración pediátrica general es esencial, específicamente dirigida a la detección de cualquier signo que oriente hacia la causa de la obesidad o a la existencia de comorbilidades asociadas (1,20,24). En ella hay que considerar especialmente:

- Aspecto y actitud general: distribución y zonas de deposición del tejido adiposo [obesidad abdominal y giba de búfalo en hipercortisolismo/acumulación en muslos y caderas en

varones con hipoandrogenismo], tono muscular estático y coordinación dinámica, signos de retraso psicomotor o intelectual.

- Estigmas malformativos displásicos: en las obesidades asociadas a displasias esqueléticas (acortamiento de cuarto y quinto metacarpianos [pseudohipoparatiroidismo]; *cubitus valgus* e hipocrecimiento disarmónico con acortamiento de miembros [Síndrome de Turner])).
- Piel y mucosas: ictericia, piel seca (hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante melanocítica [MSH] en la enfermedad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de proopiomelanocortina [POMC]), acantosis nigricans (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles, asociada a resistencia a RI). Presencia de estrías y coloración de las mismas (rojo-vinosas en hipercortisolismo). Acné y/o hirsutismo (síndrome de ovario poliquístico).
- Rasgos dismórficos en cráneo y cara: Craneosinostosis. Morfología ocular y/o anomalías en la visión (retinopatía, aniridia o miopía magna asociadas a síndromes polimalformativos) o en el campo visual (procesos expansivos hipofisarios). Líneas de implantación de cabello, y de los pabellones auriculares (y morfología de éstos); características e implantación de dientes, paladar ojival o hendido [síndromes polimalformativos]. Hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara «de muñeca» (deficiencia de GH). Plétora facial o cara de «luna llena» (hipercortisolismo).
- Cuello: Inspección y palpación de la glándula tiroidea (bocio posible en hipotiroidismo).
- Tórax: Defectos morfológicos (*pectus excavatum* o *carinatum*); auscultación cardíaca y pulmonar (cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).
- Abdomen: Defectos de la pared abdominal (hernias); presencia de hepatomegalia (esteatohepatitis no alcohólica).
- Genitales externos y valoración del estadio puberal: (adelanto o retraso puberal). Presencia y caracterización de ginecomastia en varones. Presencia de adipomastia sin telarquia en niñas. Existencia de adrenarquia prematura. Alteraciones morfológicas en genitales externos (hipogonitalismo, escroto hendido, criptorquidia).
- Sistema músculo-esquelético: Alteraciones ortopédicas compensatorias (*genu valgum*, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor a la movilización de la cadera (epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), tibia vara, aplanamiento del arco plantar.

Exámenes complementarios:

Es mandatorio registrar la tensión arterial (TA) en el niño obeso. Las determinaciones de TA deben ser percentiladas en referencia al sexo, edad y talla y realizarse con la metodología y condiciones adecuadas debido a la posibilidad de su sobreestimación (20,24).

La Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana del Corazón, recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas (AST y ALT), glucemia basal y perfil lipídico (20,24). Se ha podido comprobar cómo la aparición de RI, asociada a alteraciones más intensas del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, es un proceso progresivo, pudiendo existir una hiperinsulinemia franca y otras comorbilidades metabólicas, en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas (19). En consecuencia, es aconsejable la determinación de insulinemia basal en los niños y adolescentes obesos, permitiendo el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [μ U/ml] / 22,5), si bien, no todas las guías diagnóstico-terapéuticas avalan esta recomendación (24).

El resto de exploraciones complementarias a realizar estarán determinadas por los datos de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física. Así, se debe considerar la necesidad de realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) cuando el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia o insulinemia basales, dislipidemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI tales como acantosis nigricans o síntomas del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Debe analizarse la «edad ósea» (EO) para evaluar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla, edad cronológica (EC), especialmente en el periodo prepuberal. En la obesidad infantil es habitual una EO acelerada respecto a la EC (19). En contraposición, la presencia de talla alta junto con la referida aceleración de la maduración esquelética, pueden ayudar a evaluar correctamente el patrón de crecimiento de los niños y adolescentes afectados de obesidad, en los que la aceleración de crecimiento durante la pubertad («estirón puberal») se correlaciona negativamente con la gravedad de su obesidad y con el grado de aceleración de su maduración esquelética (22,25).

Debe descartarse la existencia de hipotiroidismo o de hiper cortisolismo, ante la presencia de síntomas y signos sugerentes. Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a GH, se debe incluir la determinación de los niveles de IGF-I e IGFBP-3. La determinación de los niveles séricos de adipocinas no tiene una utilidad diagnóstica específica en el momento actual, excepción hecha de los escasos casos de deficiencia de leptina.

La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de esteatohepatitis no alcohólica o síndrome de ovario poliquístico.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinarán la necesidad de realizar una evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada o los exámenes complementarios.

Los estudios genéticos deberán efectuarse especialmente en los casos de obesidad grave de inicio (hasta en un 13% en nuestro medio) (26). Si hay sospecha de alguna entidad específica, la elección de la prueba genética debería ir dirigida a la etiología de la misma: MLPA de metilación, secuenciación génica en los casos de sospecha de etiología monogénica bien por método de Sanger, bien mediante NGS (*next generation sequencing*; panel de genes o secuenciación del exoma completo) en una patología con alta heterogeneidad genética. Ante entidades polimalformativas / síndromicas o cuando no existe una sospecha clínica clara puede solicitarse un exoma.

En el caso de la obesidad no síndromica, cuando se presenta de forma precoz y es muy grave, también el empleo de la NGS (secuenciación del exoma completo +/- MS-MLPA) puede ser la alternativa diagnóstica más coste-eficaz (27).

Tratamiento

Debe efectuarse en el momento del diagnóstico.

En junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el empleo de liraglutida 3 mg en pacientes menores de 18 pero mayores de 12 años, así como posteriormente en el mismo año el empleo de setmelanotida en pacientes con obesidad debida a deficiencia de *POMC*, *PCSK1* o *R-LEP* mayores de 6 años (28, 29).

Por otra parte, ante la creciente prevalencia de fenotipos extremos de obesidad en edades tempranas de la vida, se ha postulado la necesidad de extender la indicación de tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia), a rangos etarios inferiores (30).

No obstante, el tratamiento actual de las obesidades infantiles en nuestro medio de ajusta al denominado «tratamiento conservador» y se basa en tres elementos: reorganización de los hábitos alimentarios, actividad física y tratamiento conductual (3).

Existen múltiples guías de práctica clínica disponibles, incluyendo la del Ministerio de Sanidad español (3, 24). En todas ellas, se recomienda la acción combinada sobre los tres elementos mencionados al unísono, como modo de conseguir una intervención eficaz.

El tratamiento conductual persigue ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados. En este abordaje cabe distinguir tres componentes: técnicas de modificación de conducta, terapia dirigida al estrés (identificación y modificación de los pensamientos negativos automáticos) y análisis de la recompensa y el refuerzo (1).

Se propone el empleo de una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada, junto con un incremento del gasto energético derivado de la limitación del sedentarismo y la inactividad, favoreciendo el dinamismo en la actividad cotidiana y un ejercicio físico adaptado a las capacidades del niño, con un incremento progresivo de su intensidad (3,24).

Este tratamiento, si bien se ha demostrado efectivo en un número sustancial de pacientes, se ve limitado por múltiples factores, entre los que destaca el alto índice de abandono de la terapia, así como los condicionantes étnicos, socioeconómicos y culturales (22). Todos estos factores deben ser considerados en el momento de diseñar una estrategia terapéutica individualizada ante cada paciente, en el intento de alcanzar la medicina de precisión en esta patología y rango etario.

CONCLUSIONES

La obesidad infantil constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en Pediatría. La aproximación clínica es compleja debido a la existencia de obesidades, sindrómicas o no, de etiología filiada o idiopática. La estrategia diagnóstica debe ser amplia y rigurosa. Hasta junio de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no admitía ningún medicamento para el tratamiento de la obesidad infantil.

El descubrimiento de los dos neuropéptidos que regulan el apetito y la saciedad (leptina y ghrelina) entre 1995 y 1999, supuso una revolución en nuestros conocimientos, desarrollándose las bases fisiopatológicas modernas sobre las obesidades, al tiempo que generó el inicio del análisis de los genes involucrados preferentemente en la vía melanocortínica, demostrándose mutaciones de pérdida de función en los genes involucrados en la vía MC4R que cosegregan con el fenotipo de obesidad.

El genotipado amplio de diferentes poblaciones con obesidad (tanto de inicio precoz, como ulterior) ha descubierto diferentes alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en estrecha relación con la obesidad como la deficiencia congénita de leptina, la resistencia a la leptina, la leptina biológicamente inactiva, las deficiencias de POMC, LEPR y PCSK1 y, más recientemente, de MC4R, SH2B1, SCR1, además de otros genes en determinadas obesidades sindrómicas (Bardet Biedl, Prader-Willi, Alsmtröm y Beckwith-Wiedemann, entre otras) que presentan obesidad, hiperfagia y alteraciones del neurodesarrollo.

Los recientes descubrimientos sobre la estructura de las zonas activas del receptor 4 de melanocortina, tanto para agonistas – setmelanotide – como antagonistas – SHU9119-(31), así como el mecanismo de señalización del MC4R (32), han proporcionado una mejor comprensión de las bases moleculares de la activación e inhibición del MC4R.

El desarrollo de ensayos clínicos internacionales destinados a conocer la eficacia y seguridad en el tratamiento de las obesidades monogénicas mediante el empleo del agonista de melanocortina, setmelanotide, ha generado resultados preliminares en la deficiencia de POMC, LEPR y PCSK1(29).

La mayor dificultad para generar medicamentos contra la obesidad radica en que las vías cerebrales que regulan el peso se solapan con aquellas que modulan la ansiedad y la conducta. Los circuitos neuronales hipotalámicos reciben estímulos que proyectan a múltiples áreas del cerebro, permitiendo responder a señales biológicas y ambientales para modular la sensación de hambre. Ha sido y aún es, altamente complejo diseñar medicamentos que actúen como dianas selectivas de la regulación del apetito sin afectar a otros sistemas fisiológicos, motivo por el cual se han desestimado diferentes medicamentos antiobesitarios debido a la preocupación sobre su seguridad y empleo a largo plazo. Los recientes progresos indican que existe un considerable interés en saber si las personas con mutaciones patogénicas en MC4R responderán a setmelanotide (32). Dada la prevalencia de deficiencia en MC4R, como se ha descrito recientemente en una cohorte británica (33), es posible que el número de personas con obesidad extrema sea considerable. Deberemos esperar a que los ensayos clínicos nos den una respuesta rigurosa.

El concepto de medicina de precisión, enfocado a las características moleculares y clínicas de cada individuo, se está incrementando sustancialmente en la práctica clínica. Su futuro está unido al empleo universal de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, como los avances en las obesidades monogénicas están demostrando (34), así como al amplio desarrollo de las diferentes «ciencias-ómicas». La Pediatría y la Endocrinología infantil deberán investigar sólidamente cualquier paciente con obesidad extrema y, muy especialmente, si dicha obesidad comienza precozmente.

De todo lo anterior podemos presumir que el futuro en la estrategia diagnóstico-terapéutica de las obesidades infantiles es muy esperanzador, pudiendo asistir, presumiblemente, a un mejor diagnóstico y a una terapia personalizada basada en la medicina de precisión en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesity: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: e1-63. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.03.018.
2. Klish WJ, Skelton JA. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Up to date (revisión bibliográfica hasta febrero 2021). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents>.
3. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil.

- Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. (Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ 2014; 186: 1211-9). DOI: 10.1503/cmaj.140547.
4. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitam Horm*. 2013; 91:107-42. DOI: 10.1016/B978-0-12-407766-9.00006-7.
 5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32. DOI: 10.1016/s0025-7753(03)74077-9.
 6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil «Aladino». [Consultado 07 diciembre 2019]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estudio_ALADINO_2011.pdf
 7. Miqueleiz E, Lostao L, Ortega P, Santos JM, Astasio P, Regidor E. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(2):209-14. DOI: 10.1038/ejcn.2013.255.
 8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017 [Consultado 06 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf.
 9. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1994; 322: b1477-82. DOI: 10.1056/NEJM199005243222101.
 10. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; 177: 587-596.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
 11. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 53-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
 12. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70. DOI: 10.1038/nature08727.
 13. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 965-967. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307097.
 14. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41:139-140. DOI: 10.1038/ng0209-139.
 15. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades em la infância. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 220 - 230.
 16. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129:251-262. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.001.
 17. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun* 2019; 10:1718. DOI: 10.1038/s41467-019-08737-6.
 18. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest* 201; 123: 3037-41. DOI: 10.1172/JCI68035.
 19. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, Puberty, and Ethnicity Have a Strong Influence on Growth and Metabolic Comorbidities in Children and Adolescents With Obesity: Report on 1300 Patients (The Madrid Cohort). *Pediatr Obes* 2019; 14: e12565. DOI: 10.1111/ijpo.12565.
 20. Klish, WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2021). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link.
 21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
 22. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, et al. Conservative Treatment for Childhood and Adolescent Obesity: Real World Follow-Up Profiling and Clinical Evolution in 1300 Patients. *Nutrients* 2021, 13, 3847; <https://DOI.org/10.3390/nu13113847>.
 23. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, et al. Ethnicity Strongly Influences Body Fat Distribution Determining Serum Adipokine Profile and Metabolic Derangement in Childhood Obesity. *Front Pediatr* 2020; 8: 551103. DOI: 10.3389/fped.2020.551103. eCollection 2020.
 24. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1-49. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
 25. Holmgren A, Martos-Moreno GÁ, Niklasson A, et al. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatr Res* 2021; 90: 184-190. DOI: 10.1038/s41390-020-01234-3.
 26. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: Results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. *PLoS One* 2020; 15: e0232990. DOI: 10.1371/journal.pone.0232990. eCollection 2020.
 27. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, et al. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8 Suppl(1): 21-32. DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.391
 28. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.

29. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 960-970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
30. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, et al. Outcomes of Bariatric Surgery in Older Versus Younger Adolescents. *Pediatrics* 2021; 147: e2020024182. DOI: 10.1542/peds.2020-024182.
31. Heyder NA, Kleinau G, Speck D, et al. Structures of active melanocortin-4 receptor-Gs – protein complexes with NDP-a-MSH and setmelanotide. *Cell Res* 2021. DOI: 10.1038/s41422-021-00569-8.
32. Israeli H, Degtjarik O, Fierro F, et al. Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. *Science* 2021; 372:808-814.
33. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 2021; 27(6):1088-1096. DOI: 10.1038/s41591-021-01349.
34. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, et al. Milestones of Precision Medicine: An Innovative, Multidisciplinary Overview. *Mol Diag Ther* 2021; 25(5):563-576. DOI:10.1007/s40291-021-00544-4.

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:

Martos-Moreno GA, Argente J. Medicina de precisión en las obesidades infantiles. *An RANM*. 2021;138(03): 221–230. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev03

ORIGINAL

NUEVOS RETOS DEL DOLOR CRÓNICO INFANTIL EN ESPAÑA: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

NEW CHALLENGES OF PAEDIATRIC CHRONIC PAIN IN SPAIN: MULTIDISCIPLINARY TREATMENT

Francisco Reinoso-Barbero

Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital Universitario La Paz de Madrid

Profesor Asociado del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Fundación de Investigación IdiPaz del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Palabras clave:

Dolor crónico infantil;
Hiperalgia
fisiológica perinatal;
Tratamiento Analgésico
Multidisciplinar;
Unidades de Dolor
Infantil.

Keywords:

Pediatric Chronic Pain;
Perinatal Physiological
Hyperalgesia;
Multidisciplinary
Analgic Management;
Pediatric Pain Units.

Resumen

Introducción. En las dos últimas décadas se ha identificado a los pacientes pediátricos como especialmente vulnerables a las consecuencias agudas y crónicas del dolor, así como se han desarrollado herramientas válidas de medición y tratamiento del dolor crónico infantil. Sin embargo, desconocemos hasta qué punto los niños españoles reciben el tratamiento multidisciplinar indicado cuando padecen dolor crónico infantil.

Material y métodos. Se revisan los resultados de una encuesta basada en un programa electrónico por redes sociales proporcionado por una consultoría especializada y desarrollado por representantes de tres sociedades científicas dirigido a padres-madres de niños con dolor persistente o recidivante de más de tres meses de duración. **Resultados.** Se reclutaron 150 padres cuyos hijos cumplían los criterios de inclusión. El 80% de los participantes presentaban dolor casi a diario, pero sólo el 25% admitían una intensidad de dolor moderada o intensa (puntuación igual o superior a 5 en una escala del 0-10) con afectación de su calidad de vida. Un 18,7% no recibían tratamiento alguno y de los que lo recibían sólo aproximadamente la mitad era analgésico. Sólo 8 de los 150 pacientes (5%) recibían tratamiento multidisciplinar.

Conclusiones. En España, actualmente estamos lejos de ofertar un óptimo tratamiento analgésico a los pacientes con dolor crónico infantil y, especialmente, muy pocos pacientes reciben un tratamiento multidisciplinar (fisioterapia, psicoterapia y tratamiento médico). Se discuten los nuevos retos que esta situación produce: mejora de la formación de los especialistas implicados, creación de unidades de dolor infantil y el papel de las nuevas tecnologías.

Abstract

Background. In the last two decades, pediatric patients have been identified as particularly vulnerable to the acute and chronic consequences of pain, and valid tools have been developed for the measurement and treatment of chronic pain in children. However, we do not know to what extent Spanish children receive the indicated multidisciplinary treatment when suffering chronic pain.

Material and methods. We review the results of a survey based on an electronic program through social networks provided by a specialized consultancy and developed by representatives of three scientific societies aimed at parents of children with persistent or recurrent pain lasting more than three months.

Results. One hundred and fifty parents whose children met the inclusion criteria were included. Eighty percent of the participants suffered almost daily pain, but only 25% admitted moderate or severe pain intensity (score 5 or more on a scale of 0-10) with impairment of their quality of life. Some patients (18.7%) did not receive any treatment and of those who did, only about half received analgesic treatment. Only 8 of the 150 patients (5%) received multidisciplinary analgesic treatment.

Conclusions. In Spain, we are currently far from offering optimal analgesic treatment to patients with pediatric chronic pain and, especially, very few patients receive multidisciplinary treatment (physiotherapy, psychotherapy and medical treatment). The new challenges that this situation produces are discussed: improvement of the training of the specialists involved, creation of pediatric pain units and use of new technologies.

Autor para la correspondencia

Francisco Reinoso-Barbero

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor
del Hospital Universitario La Paz de Madrid
Paseo de la Castellana 261 · 28046 Madrid

Tlf.: +34 91 207 12 06 | E-Mail: francisco.reinoso@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo pasado algunos autores se planteaban si el dolor crónico en los niños era un desconocido o era un olvidado (1). Apuntaban para ello que se detectaban cinco ideas equivocadas que podían estar incidiendo en este abandono de los pacientes pediátricos con dolor crónico: la inmadurez nerviosa conllevaría una menor percepción del dolor, la plasticidad neuronal permitiría compensar las consecuencias crónicas del dolor, la prevalencia del dolor crónico en la población pediátrica sería muy baja, existiría una imposibilidad de valorar el dolor crónico en los niños en edad pre-verbal y, finalmente, las opciones terapéuticas serían muy escasas.

Sin embargo, se sabe de modo emblemático que pacientes neonatales intervenidos de cirugía cardíaca presentaban mayores complicaciones perioperatorias, e incluso, un aumento de la mortalidad postoperatoria, cuando se empleaban dosis más bajas de analgesia durante la anestesia (2). Esto parece debido a qué durante los primeros meses de vida, antes e inmediatamente después del parto, se produce un fenómeno de hiperalgia fisiológica perinatal provocado por la mayor inmadurez anatómica y fisiológica de las estructuras nerviosas que inhiben la percepción del dolor frente a las que la estimulan (3).

Igualmente, se ha comprobado que aquellos pacientes que padecían dolor crónico infantil cuando llegan a la edad adulta tienen el doble de probabilidades de padecer dolor crónico de adultos que la población general (4). Esta mayor vulnerabilidad parece explicada por el hecho de que los pacientes pediátricos presentan una mayor plasticidad neuronal que condicionaría qué, durante un periodo crítico neuronal (primeros meses-años de vida), se formasen circuitos neuronales nociceptivos definitivos (3).

En cuanto a la prevalencia del dolor crónico infantil en España, se ha comprobado que, al menos, uno de cada 10 niños ingresados en un hospital pediátrico español padecía dolor de modo habitual (5) y que cerca del 20% de los niños en edad escolar presentaban dolor crónico con cierto grado de discapacidad (6). También se ha comprobado que existen herramientas válidas de valoración del dolor crónico incluso en niños en edad preverbal mediante el empleo de la valoración de uno de los padres del niño (7) o utilizando escalas de calidad de vida como guía de la eficacia analgésica (8).

Finalmente, aunque inicialmente se había constatado una escasez de opciones terapéuticas (9) en el tratamiento del dolor crónico infantil, actualmente gracias a la medicina basada en la evidencia se admite que el tratamiento multidisciplinar del dolor crónico infantil (incluyendo fisioterapia, psicoterapia y tratamiento analgésico médico) disminuye no solo la intensidad del dolor, sino que mejora la calidad de vida de estos pacientes (10).

Este estudio pretende revisar si el tratamiento llevado en los niños españoles con dolor crónico es el adecuado actualmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento metodológico para llevar a cabo el estudio ha sido publicado previamente (11) y consistió en las siguientes etapas:

- Reclutar participantes con el perfil de padre o madre de niño con dolor crónico: se realizó por medio de paneles especializados, con el soporte de una agencia especializada en investigación de mercados con experiencia en el ámbito sanitario.
- Con la colaboración de representantes de sociedades científicas implicadas en la asistencia al paciente pediátrico con dolor crónico, se elaboraron cuestionarios semiestructurados, de carácter cuantitativo, online de entre 10 y 15 minutos de duración aproximadamente. Consiste en una entrevista web asistida por computadora (CAWI, por sus siglas en inglés) es una técnica de encuesta en Internet en la que el entrevistado sigue un guion proporcionado en un sitio web. Los cuestionarios se realizan en un programa para la creación de entrevistas web. El programa permite que el cuestionario contenga imágenes, clips de audio y video, enlaces a diferentes páginas web, etc. El sitio web puede personalizar el flujo del cuestionario en función de las respuestas proporcionadas, así como la información ya conocida sobre el participante.
- Invitar al estudio a los participantes mediante un correo electrónico que incluía un enlace al cuestionario online. Los participantes debían cumplir con el criterio de cribado (perfil apropiado más definición de dolor crónico). La definición de dolor crónico incluida en cada uno de los cuestionarios es la siguiente: «Aquel dolor que dura más de tres meses y que es experimentado de forma continua o recurrente en dicho periodo».
- El cuestionario se dirigió a padres/madres para saber cuál había sido el proceso de tratamiento sobre su hijo, indagando en cuestiones como el tipo de tratamiento recibido, y la involucración de los diferentes profesionales. Igualmente, se preguntó acerca de las características del dolor crónico de su hijo: edad de inicio, origen del mismo, duración, frecuencia, intensidad (7) y afectación de la calidad de vida.
- El seguimiento de los participantes fue realizado por reclutadores de la agencia con experiencia en estudios de mercado.

RESULTADOS

El trabajo de campo se realizó entre el 28 de marzo y el 28 de abril de 2017.

El panel completo de población general se estimó en 103.000 individuos, de los cuales un 32% se conside-

raron panelistas elegibles (perfil); de los cuales recibieron invitación un 50%, con un ratio de acceso (accedieron a la encuesta) del 24% y un ratio de abandono (no completaron la encuesta) del 2%, con una incidencia (cumplen los requisitos del estudio) del 22%, de tal modo que contestaron al cuestionario 150 padres o madres que tenían un hijo que hubiese padecido alguna vez dolor crónico.

El dolor crónico que padecían los hijos de los participantes en el estudio tenía las siguientes características:

- Duración media de 13 meses y frecuencia casi diaria (80%).
- En el 70% de los casos no se identificaba una enfermedad subyacente evidente.
- El dolor tenía una intensidad que se presenta en la Tabla 1. Destacaba que era moderada o

intensa en el 25% de los casos (puntuación superior a 5 en la escala visual analógica visual parental del 0 como no dolor hasta el 10 máximo dolor posible).

- También, en el 27,8% de los casos, los pacientes presentaban un empeoramiento de su calidad de vida.

En cuanto al tratamiento recibido se muestra en la Tabla 2 y destacaba que no todos habían recibido tratamiento y de los que lo recibían casi la mitad era para tratar la causa del dolor, siendo sintomático en el 24% de los casos.

En cuanto a los especialistas implicados en el tratamiento de los hijos de los participantes se puede observar en la Tabla 3, en la que destaca que sólo 8 de los 150 (5%) tratamientos incluían un abordaje multidisciplinar con psicólogo, rehabilitador y anestesiólogo además del otro médico tratante.

Tabla 1. Intensidad del dolor padecido por los hijos de los participantes (n=150).

Intensidad del dolor (EAV 0-10)	Participantes	(%)
MUY LEVE (1-2)	31	20,7%
LEVE (3-4)	81	54%
MODERADO (5-6)	25	16,7%
INTENSO (7-8)	11	7,3%
MUY INTENSO (9-10)	2	1,3%

Tabla 2. Tipo de tratamiento recibido por los hijos de los participantes (n=150).

Tipo de tratamiento	Número de casos tratados	(%)
NINGUNO	28	18,6%
ETIOLÓGICO	63	42%
ETIOLÓGICO-SINTOMÁTICO	23	15,3%
EXCLUSIVAMENTE SINTOMÁTICO	36	24%

Tabla 3. Profesionales involucrados en el tratamiento de los hijos de los participantes (n=150).

Profesionales involucrados	Número de casos tratados	(%)
Especialista en Pediatría	87	58%
Especialista en Traumatología	36	24%
Enfermería	18	12%
Especialista en Neurología	18	12%
Fisioterapeuta / Rehabilitador	18	12%
Otros	9	6%
Especialista en Anestesiología	8	5,3%
Especialista en Psicología	8	5,3%
Especialista en Reumatología	8	5,3%
Especialista en Nefrología	7	4,6%
Especialista en Neumología	6	4%
Especialista en Oncología	4	2,6%
Trabajador Social	1	0,6%
Ninguno	28	18,6%

DISCUSIÓN

El objetivo fundamental del presente trabajo estaba orientado a determinar la calidad del tratamiento que actualmente se está empleando en los pacientes pediátricos que padecen dolor crónico en España, aproximadamente un 10-20% de los 8 millones de la población pediátrica española (5,6). Este trabajo también investigó las características del dolor crónico que presentaban dichos pacientes para poder relacionar específicamente dichas características con el tratamiento analgésico empleado.

En este sentido es de destacar que parece haber una adecuada correlación entre la intensidad-afectación del dolor crónico infantil y el tipo de tratamiento recibido por los pacientes incluidos en el estudio.

Así, podemos encontrar un grupo de pacientes (20,7%) que presentaban dolor muy leve (puntuaciones de 1 a 2 en la Escala Analógica Visual Parental

(7) que va de 0 a 10) (Tabla 1) y mínima afectación de calidad de vida que parecían no recibir tratamiento alguno (18,7%) ni acudir siquiera a ningún profesional (Tabla 2).

Existía también, un grupo mayoritario de pacientes (54%) con dolor leve (puntuaciones de 3 a 4 en la Escala Analógica Visual Parental (7) que va de 0 a 10) (Tabla 1) y afectación escasa de calidad de vida que recibirían tratamiento etiológico exclusivamente (42%) o etiológico-sintomático (15,3%) (Tabla 2). Cabría preguntarse hasta que punto tiene sentido mantener tratamientos orientados a la causa del dolor cuando dicho tratamiento se muestra inefectivo después de varios meses de duración.

Igualmente, se identificaba otro grupo de pacientes (25%) con dolor desde moderado a muy intenso (puntuaciones igual o superior a 5 en la Escala Analógica Visual Parental (7) que va de 0 a 10)

(Tabla 1) que se asociaba con una mayor afectación de la calidad de vida (27,3%) y que parecían recibir un tratamiento eminentemente sintomático (24%) (Tabla 2).

Las opciones de tratamiento sintomático analgésico para estos pacientes infantiles eran escasas hace unos años, dado que las indicaciones y las presentaciones galénicas disponibles para la población pediátrica estaban muy limitadas (9). La regulación posterior tanto de la Food and Drug Administration americana (prolongando las patentes de las medicaciones con estudios poblacionales pediátricos) como la European Medication Agency (obligando a la inclusión de la población pediátrica en los estudios de nuevos diseños farmacológicos) ha permitido en los últimos años disponer de nuevos fármacos analgésicos, más efectivos y más seguros, en la población pediátrica, como por ejemplo el Tapentadol (12). Parecido desarrollo ha tenido el tratamiento no farmacológico con la inclusión de nuevas terapias, como por ejemplo los videojuegos, que han demostrado ser capaces de mejorar el dolor asociado al cáncer en niños, disminuyendo el consumo de morfina y aumentando el tono parasimpático de dichos pacientes (13). También se ha avanzado en los tratamientos invasivos, habiéndose descrito la eficacia de técnicas de neuromodulación espinal (14) en niños con dolor crónico y, muy especialmente, con el advenimiento de la ultrasonografía que ha permitido aumentar el número de bloqueos disponibles para tratar el dolor pediátrico. (15)

De todos modos, para estos casos más complejos de dolor crónico de larga duración se ha demostrado con medicina basada en la evidencia que sólo un tratamiento multidisciplinar disminuye la intensidad del dolor y, además, disminuye de un modo muy importante la repercusión funcional del dolor sobre la calidad de vida del paciente pediátrico (10). Se entiende como tratamiento multidisciplinar aquel tratamiento que en opinión de los expertos incluye al menos estos tres aspectos terapéuticos: psicoterapia, fisioterapia y tratamiento médico (16).

Es en este aspecto del tratamiento, en el que el estudio muestra un campo de mejora más amplio, pues de los pacientes con dolor crónico moderado-intenso (25%) y mayor afectación de la calidad de vida (27,8%) que se podían beneficiar de este tratamiento multidisciplinar, sólo 8 de ellos (5%) recibieron este tipo de abordaje (Tabla 3).

Los motivos de la falta de tratamiento multidisciplinar óptimo para este tipo de pacientes pueden ser de diversa índole.

Uno de estos motivos sería el escaso número de unidades de dolor infantil presentes en nuestro país, pues, recientemente se ha comprobado que sólo 8 hospitales en la geografía española tienen programas de dolor infantil (17), de los cuales sólo la Unidad de Dolor Infantil del Hospital Universitario La Paz de Madrid está acreditada (18). De este modo es realmente difícil que los pacientes puedan ser derivados a las unidades de dolor infantil de referencia por los médicos que los atienden, fundamentalmente

pediatras en casi la mitad de los casos (Tabla 3).

Otro motivo sería la falta de formación pregrado en temas de dolor y más específicamente en dolor infantil, pues, la carrera de medicina dedica un peso curricular especialmente exiguo comparado con otras licenciaturas, como veterinaria u odontología (19). Igualmente, las posibilidades de formación posgrado son también muy limitadas, en tanto que los pediatras españoles, en un reciente estudio reconocen que al menos la mitad de ellos no han recibido formación específica acerca del dolor y casi el 80% reconocen carencias importantes en su formación acerca de este aspecto y sólo un 25% participaban en protocolos multidisciplinarios de dolor infantil (20).

Finalmente, la reciente epidemia por Coronavirus ha infligido importantes daños a las estructuras de funcionamiento hospitalario normal, provocando que la mayoría de los recursos humanos y materiales de los Servicios de Anestesiología-Reanimación se hayan tenido que dedicar al tratamiento de los pacientes de la pandemia (21), disminuyendo los recursos disponibles para atender a los pacientes de las unidades de dolor, incluidas las infantiles. Esta dificultad de atender presencialmente a los pacientes de la unidad de dolor infantil ha podido ser compensada con la utilización de las nuevas tecnologías disponibles que permiten la posibilidad de valorar y tratar a estos pacientes con medios electrónicos específicamente diseñados para este fin (22).

Parece lógico que para optimizar el tratamiento multidisciplinar en España de los pacientes pediátricos con dolor crónico intenso y afectación de su calidad de vida deberemos vencer algunos nuevos retos: mejorar la formación en dolor infantil de los profesionales implicados en su atención, potenciar los recursos para la creación de nuevas unidades de dolor infantil acreditadas y potenciar la utilización de las nuevas tecnologías para vencer las limitaciones temporales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reinoso-Barbero F. El dolor en los niños ¿el gran desconocido o el gran olvidado? *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 277-278
2. Anand KJS, Phil D, Hickey PR. Halothane-Morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9.
3. Reinoso-Barbero F. Dolor en niños. Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, evaluación y tratamientos. Editor: J. Vidal. Editorial Médica Panamericana 2016. ISBN:978-84-9110-095-9. Pags 431-440.
4. Jones GT, Silman AJ, Power C, Macfarlane GJ. Are common symptoms in childhood associated with chronic widespread body pain in adults? *Arthr Rheum* 2007; 56: 1669-1675
5. Reinoso Barbero F. Prevalence of pain in hospitalised paediatric patients in Spain. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2013; 60: 421-423.

6. Huguet A, Miró J. The severity of chronic pediatric pain: an epidemiological study. *J Pain* 2008; 9: 226-236
7. Díez R Labajo A, Castarlenas E, Miró J, Reinoso-Barbero F. Agreement between child self-reported and parent-reported scores for chronic pain secondary to specific pediatric diseases. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2017; 64:486
8. Díez R Labajo A, Martín Capilla MC, Madero R, et al. Estudio de la utilidad de una escala de afectación de calidad de vida como escala de medición del dolor crónico en pacientes en edad pediátrica. *Algía Hospital* 2006; 1; 94-101
9. Reinoso-Barbero F. Situación de los analgésicos en Pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2009; 65: 321-326
10. Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, et al. Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain. *Pediatrics* 2015; 136: 115-127
11. Reinoso Barbero F. Situación del tratamiento del dolor crónico infantil en España: Visión del anestesiólogo. En: «DOLOR INFANTIL: XVIII REUNIÓN DE EXPERTOS 2018». Editor: Catedra del Dolor de la Universidad de Salamanca. Editorial Fundación Grünenthal. ISBN: 978-84-17524-39-5. Pags. 31-50
12. Khalil F, Choi SL, Watson E, Tzschentke TM, et al. Population Pharmacokinetics of Tapentadol in Children from Birth to <18 Years Old. *J Pain Res* 2020; 13: 3107-3123
13. Alonso-Prieto M, Miró J, Torres-Luna R, et al. The Association Between Pain Relief Using Video Games and an Increase in Vagal Tone in Children With Cancer: Analytic Observational Study With a Quasi-Experimental Pre/Posttest Methodology. *J Med Internet Res* 2020; 22:e16013
14. Gomez-Hoz T, Reinoso-Barbero F, de Vicente JC, et al. Ventajas de la tunelización de catéteres en la fase diagnóstica del baclofeno intratecal en niños con dolor crónico severo. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2005; 52: 395-400.
15. Reinoso-Barbero F, Población G, Builes LM, et al. Successful ultrasound guidance for transversus abdominis plane blocks improves postoperative analgesia after open appendectomy in children. *Eur J Anaesthesiology* 2012; 29: 402-404
16. Miró J, McGrath PJ, Finley GA, et al. Pediatric chronic pain programs: current and ideal practice. *Pain Rep* 2017; 2: e613
17. Miró J, Reinoso-Barbero F, Escribano Subías J, Martí Yáñez L. El tratamiento del dolor en población infantojuvenil en España: Datos de una encuesta sobre los programas especializados existentes. *Rev Esp Salud Publica* 2019; 93: e201910075.
18. Muñoz-Ramón JM, Mañas Rueda A, Aparicio Grande P et al. Certificación en calidad, conforme a la Norma ISO 9001:2008, de un programa interdisciplinar de tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2015; 22: 80-86.
19. Miró J, Castarlenas E, Solé E, et al. Pain curricula across healthcare professions undergraduate degrees: a cross-sectional study in Catalonia, Spain. *BMC Med Educ* 2019; 19: 307.
20. Miró J, Micó JA, Reinoso-Barbero F. The management of pediatric chronic pain in Spain: a web-based survey study. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 303-310.

21. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med* 2020; 9: E1733.
22. Martínez García E, Catalán Escudero P, Mateos Arroyo J, et al. Painapple®. Validation and evaluation of an electronic application for the management of acute pain in pediatric patients. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2020; 67: 139-146.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Grünenthal.

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:

Reinoso-Barbero F. Nuevos retos del dolor crónico infantil en España: tratamiento multidisciplinar. *An RANM*. 2021;138(03): 231-236. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.org01

ORIGINAL

CONSECUENCIAS DEL DESABASTECIMIENTO DE BCG PARA INSTILACIÓN ENDOVESICAL Y SU EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA EN TUMORES VESICALES NO INFILTRANTES DE ALTO RIESGO

ONCOLOGICAL OUTCOMES OF HIGH RISK NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER TUMOURS AFFECTED BY BCG SHORTAGE FOR INTRAVESICAL INSTILLATION

Pérez-Aizpurua X, Monzó-Gardiner JJ, Maqueda-Arellano J, Buendía-Gonzalez E, Cuello-Sánchez L, Tufet i Jaumot JJ, Alonso-Román J, Gómez-Jordana Mañas B, Gonzalez-Enguita C.

Servicio de Urología. Unidad de Urotelio. HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

Palabras clave:

Bacilo de Calmette-Guerin (BCG);
Terapia endovesical;
Carcinoma vesical no músculo infiltrante (NMIBC).

Keywords:

Calmette-Guerin
Bacillus(BCG);
Intravesical
instillation(s);
Non-muscle Invasive
Bladder Cancer
(NMIBC).

Resumen

Objetivos: Durante el año 2019 se produjo una situación de desabastecimiento a nivel global de cepas de BCG para terapia endovesical obligando a restringir el número de dosis de mantenimiento. El principal objetivo del estudio es comparar si pacientes con tumor urotelial vesical no infiltrante de alto riesgo sometidos a un esquema reducido de instilaciones endovesicales con BCG debido a la situación de desabastecimiento, presentan un mayor riesgo de recurrencia posterior que en el caso de un esquema completo.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo con un total de 154 sujetos (60 pacientes seguidos en 2019 y 94 en 2017) diagnosticados de tumor vesical no músculo-infiltrante de alto riesgo y tratados mediante RTU-V y terapia endovesical adyuvante con BCG.

Se analizaron las características basales de ambos grupos. Los tiempos de supervivencia hasta el evento de interés (recidiva; incluyendo recurrencia y/o progresión) fueron estimados mediante un análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Posteriormente, se compararon las tasas de supervivencia libre de recidiva siguiendo un modelo de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 503 días en el grupo de 2019 y 1197 días en el de 2017 respectivamente con una mediana de instilaciones de 8 en el primer grupo de 12 en el segundo. La proporción de recidivas observadas fue del 37,7% en el grupo de 2019 y de un 29,03% en el de 2017.

En el análisis de supervivencia del tiempo libre de recidiva se observaron unas medias de supervivencia de 683 días (IC95% 601,3-765,5) para el grupo de 2019 y de 1359 días (IC95% 1244,3-1474) para 2017. En el análisis comparativo mediante LogRank las diferencias resultaron estadísticamente significativas (p 0,02).

La *hazard ratio* (HR) global ponderada para la supervivencia libre de recidiva fue de 2,2 (IC 95%: 1,137-4,255 p 0,019) para el grupo de 2019, obtenida tras ajuste multivariable.

Conclusiones: El desabastecimiento de BCG y consecuente restricción en el número de dosis para mantenimiento ha tenido un impacto significativo en el aumento de la tasa de recurrencia tumoral. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos y demuestran la necesidad de esquemas completos para prevenir recidivas precoces.

Abstract

Objectives: During 2019 there was a worldwide shortage of BCG strains for intravesical instillation, limiting the availability of full dose schemes for maintenance courses. The main objective of the present study is to analyze whether patients affected during the shortage by reduced dose courses, are at a higher risk of tumor recurrence than those receiving full dose schemes.

Methods: Retrospective cohort study with a total sample of 154 subjects (60 treated during 2019 and 94 during 2017) with high-risk non-muscle invasive bladder cancer and treated with a combination of Transurethral bladder resection (TURB) followed by adjuvant intravesical instillation with BCG.

Basal characteristics of both groups were analyzed. Times to event of interest (relapse; including recurrence and/or progression) were estimated by survival analysis using the Kaplan-Meier method. Relapse-free survival rates were analyzed using a multivariable Cox regression model of proportional hazards.

Autor para la correspondencia

Xabier Pérez-Aizpurua

Servicio de Urología. Unidad de Urotelio. HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: xabier.perez@quironsalud.es

Results: Median follow-up in the 2019 sample was 503 days and 1197 days in the 2017 group, with a median number of instillations of 8 and 12 respectively. There was a 37.7% proportion of tumoral relapse observed in the 2019 group and 29.03% during 2017.

Survival analysis revealed mean relapse-free follow-up of 683 days (95%CI 601.3-765.5) in the 2019 group and of 1359 days (95%CI 1244.3-1474) in 2017. Further analysis using LogRank test revealed observed differences to be statistically significant ($p=0.02$)

Multivariable analysis revealed a proportional *Hazard ratio* (HR) for relapse-free survival rate of 2.2 (95% CI: 1.13-4.25; $p=0.019$) regarding the 2019 sample treated with a reduced-dose course.

Conclusions: BCG shortage and the subsequent reduced-dose schemes used for intravesical instillation, due to limited availability, had a significant impact on tumor relapse rates during follow-up. These findings are consistent with other published studies and show the need for full-dose BCG courses in order to prevent higher relapse rates after TURB.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de vejiga no músculo infiltrantes (CVNMI) de alto riesgo (T1, alto grado/G3 y/o CIS) tienen un riesgo elevado de recurrencia y progresión a músculo infiltrantes (CVMI) (1).

El tratamiento de los tumores vesicales de alto riesgo incluye la inmunoterapia con BCG. Desde la primera publicación en 1976 sobre la efectividad de la BCG intravesical para el tratamiento de los CVNMI, la vigencia de este tratamiento ha permanecido inalterable hasta la actualidad (2). El mecanismo inmunológico antitumoral de la BCG en la vejiga ha sido largamente estudiado. La muerte de la célula tumoral se produce por dos mecanismos simultáneos. Por un lado, a través de una variedad de receptores de superficie celular y vías de traducción de señales intracelulares se produce apoptosis celular, necrosis, estrés oxidativo y otros mecanismos, generando muerte directa de la célula neoplásica. Por otro lado, las citoquinas inducidas causan una cascada inmunológica que facilita al sistema inmune del huésped matar a las células tumorales (3).

En cuanto a los esquemas de aplicación, el SouthwestOncologyGroup (SWOG) ha demostrado el beneficio en la supervivencia libre de recurrencia utilizando un ciclo de inducción de 6 instilaciones, seguido de un mantenimiento de tres instilaciones a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses (4). Diversas investigaciones han intentado aclarar el esquema y la dosis óptima de BCG (5,6). El trabajo NIMBUS ha investigado el impacto de la reducción del número de dosis comparando el estándar de 15 instilaciones en un año con un esquema reducido a 9 instilaciones. El trabajo debió ser finalizado prematuramente al demostrarse que el esquema reducido era inferior con respecto al tiempo de la primera recurrencia (7).

Actualmente las Guías Europeas de Urología sugieren un esquema de inducción y mantenimiento de hasta 3 años. Sin embargo, el número óptimo de instilaciones en la inducción, la frecuencia adecuada y la duración del mantenimiento no están completamente dilucidados (8).

En el año 2012 comenzó un desabastecimiento de BCG ImmuCyst, de la cepa Connaught por la aparición de moho en el área de manufactura estéril en la planta de Toronto, Canadá. También se produjeron problemas de producción por parte de Merck Sharp &DohmeLimited(Hertfordshire, Reino Unido) productora de OncoTICE, cepa TICE. Al mismo tiempo similares problemas coincidieron con el laboratorio Medac, (Wedel, Alemania) productora de la cepa RIVM (9).

El impacto del desabastecimiento de BCG a nivel mundial ha llevado a la reducción del número de dosis aplicado a los pacientes. Tanto la interrupción de la terapia de inducción con BCG como del mantenimiento a un año son factores de riesgo para recurrencia (10). En nuestro hospital el desabastecimiento de BCG y la limitación en el número de dosis comenzó en el año 2019 permitiéndose 9 instilaciones (6 de inducción y 3 de mantenimiento) por paciente.

El objetivo de este trabajo consistió en el análisis del impacto en la recurrencia y progresión que pudo tener el desabastecimiento de cepas de BCG en la población tratada con el esquema reducido de instilaciones comparada con otro grupo control de pacientes tratados durante el año 2017, en el mismo centro, por el mismo equipo de urólogos y pautando un esquema completo de al menos 15 instilaciones en un año.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional retrospectivo de cohortes de pacientes diagnosticados de tumores vesicales no invasivos de alto riesgo, (pTaG3, pTa multifocal, T1 único o múltiple, primarios o recurrentes, CIS) tratados en un período de restricción en el número de instilaciones de BCG comparado con un grupo control histórico de las mismas características y con disponibilidad completa del esquema de inmunoterapia. Se siguieron las normas STROBE para estudios observacionales de cohortes a la hora de planificar el diseño del estudio.

Se analizó y comparó el tiempo de supervivencia libre de recidiva. Este evento lo definimos incluyendo recurrencia y/o progresión. Posteriormente analizamos la supervivencia libre de recurrencia (Ta, T1, N0, M0) y progresión ($\geq T2$, $\geq N1$, M1 o necesidad de cistectomía por recidiva local no controlable) específicamente por separado.

En ambos grupos de comparación se incluyeron los pacientes con las características anteriormente descritas, seguidos y tratados en nuestro centro tras el diagnóstico. El seguimiento evolutivo consistió en cistoscopias y citologías cada tres meses durante los dos primeros años tras resección transuretral de vejiga (RTUv) y cada seis meses a partir de entonces. Se revisaron los resultados de dichas pruebas, así como los resultados patológicos tras RTUv posteriores, constatando la presencia o no de recidiva posterior. El seguimiento finalizó ante evento de recurrencia y/o progresión, pérdida en el seguimiento o progresión a vía urinaria alta. Se excluyeron pacientes con información incompleta sobre la terapia mediante BCG o sin seguimiento posterior tras RTUv.

En cuanto a la terapia endovesical mediante BCG se emplearon distintas cepas disponibles (Connaught, TICE o RIVM) a dosis de 81 mg disuelta en 50 ml de suero salino fisiológico e instilación directa endovesical mediante cateterismo uretral durante al menos 1h tras pinzamiento de la sonda.

Se recogieron una serie de variables demográficas; sexo, edad, antecedentes personales, historia tumoral previa, hábito tabáquico, instilaciones previas de cara a analizar las características basales de ambos grupos. Otras variables estudiadas hacían referencia a la clasificación anatomopatológica de los tumores diagnosticados; incluyendo TNM, grado histológico, características de alto riesgo (multifocalidad, tamaño $> 3\text{cm}$, CIS), presencia de muscular propia en la muestra, instilación post-RTUv, reRTU. En el caso de muestras con distintas clasificaciones anatomopatológicas dentro de la misma pieza, así como en el caso de reRTU, se tuvo en cuenta la de peor estadiaje entre las observadas. En el caso de presencia de *carcinoma in situ* actuó de manera similar tan solo considerando la muestra como *cis* en el caso de coexistencia con Ta o Neoplasia papilar de bajo potencial maligno (NPBPM) y como T1 en el caso de presencia junto a T1. De cara a cuantificar de manera precisa la presencia de *cis* se recogió otra variable que analizaba su presencia de manera individual.

Las variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes incluyeron; tiempo de seguimiento, recurrencia y/o progresión, hallazgos en cistoscopia, resultados citológicos posteriores, nº instilaciones de BCG recibidas y si completaron esquema completo o no, efectos adversos asociados al tratamiento y estado tras último contacto.

Las características basales de ambos grupos fueron sometidas a análisis univariable, de cara a comprobar homogeneidad entre ambos grupos de comparación. En el caso de las variables cuantitativas se comprobó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se recogieron datos en

relación con antecedentes médicos de los sujetos incluyendo; hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, otros factores de riesgo cardiovascular y EPOC, hábito tabáquico y datos demográficos entre los que destacan edad, sexo e IMC. En cuanto a historia tumoral previa se exploraron antecedentes de carcinoma urotelial en el pasado y en aquellos que lo padecieron, se estudiaron el número de intervenciones (resección transuretral de vejiga; RTUv) anteriores y si recibieron tratamiento asociado mediante instilaciones endovesicales de BCG, mitomicina C (MMC) o de ambos agentes conjuntamente.

Por otro lado, se generaron curvas de supervivencia libre de recidiva (recurrencia y/o progresión) y de recurrencia y progresión por separado, mediante el método de Kaplan-Meier, posteriormente fueron comparadas empleando el log-rank test. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron comparadas siguiendo un modelo de regresión de Cox tras ajuste multivariable. La razón por la que se decidió realizar un análisis de supervivencia radica principalmente en la diferencia importante de tiempos de seguimiento entre ambos grupos. Mediante este tipo de análisis no solo objetivamos en qué medida uno y otro grupo recurren sino a que velocidad lo hacen, al añadir la variable tiempo a la ecuación. La parte estadística del estudio se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics 25.

RESULTADOS

Características de los sujetos

Un total de 165 pacientes fueron sometidos a estudio. Tras exclusión de 11 pacientes por información incompleta, seguimiento infructuoso por causas ajenas al tratamiento/seguimiento, se analizaron finalmente 154 pacientes. De estos 154 pacientes, 93 de ellos correspondían al grupo diagnosticado y tratado en 2017 sometidos por tanto a un esquema completo de instilaciones y los 61 restantes al grupo de 2019 con esquema reducido de instilaciones secundario al desabastecimiento ocurrido ese mismo año.

Las principales variables correspondiendo a las características basales de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*. Ambos grupos de comparación resultaron ser mayoritariamente homogéneos en cuanto a sus características basales, tan solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de fumadores (15% entre los de 2019 vs 8,5% en 2017) entre ambos grupos.

Las características de los tumores diagnosticados tras la RTUv previa a la indicación de BCG se muestran en la *Tabla 2*. Las diferencias observadas en la estadificación TNM entre ambos grupos se encontró al límite de la significación ($p=0,051$) con una similar proporción de tumores T1 observados (53,3% de los observados en 2019 vs 45,74% en 2019) y una mayor proporción de Tis (15,6%) en el grupo de 2017

Tabla 1. Características basales de ambos grupos.			
	Grupo 2019	Grupo 2017	Valor p
Edad (media y DE)	69,17 (9,07)	68,11 (11,74)	0,817
Sexo			0,897
Varón	48 (80%)	76 (80,8%)	
Mujer	12 (20%)	18 (19,2%)	
IMC (media y DE)	26,89 (4,26)	27,33 (4,72)	0,840
Factores de riesgo médicos			0,570
HTA	40 (66,7%)	58 (61,7%)	
DM	14 (23,3%)	21 (22,3%)	
DL	25 (41,7%)	46 (48,9%)	
FRCV	21 (35%)	43 (45,7%)	
EPOC	10 (16,6%)	9 (9,6%)	
Fumador/a			0,016
SI	15 (25%)	8 (8,5%)	
NO	14 (24%)	32 (34%)	
EX	31 (51%)	54 (57,5%)	
Tumor urotelial previo	15 (25%)	31 (33%)	0,367
Nº de RTUs previas (media y DE)	1,87 (0,92)	1,01 (1,6)	0,056
Instilaciones endovesicales previas	10 (16%)	24 (25%)	0,232
BCG	7 (70%)	5 (20,8%)	
MMC	3 (30%)	9 (37,5%)	
AMBOS	0	10 (41,7%)	

HTA: Hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MMC: mitomicina C; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

* Valores p para test de Chi cuadrado en caso de variables cualitativas y test t de Student para muestras independientes en el caso de las cuantitativas.

respecto a 2019 (3,33%). Sin embargo, en el posterior análisis de la presencia de *cisco* existiendo con T1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,206$) en el análisis univariable con 21 casos (22,3%) del total de 2017 y 8 casos (13,3%) del total de los sujetos de 2019. A su vez, también se

observaron diferencias significativas entre la proporción de alto grado histológico (66,3% en 2019 vs 83% en 2017; $p=0,02$), presencia de muscular propia (73,3% de las muestras de 2019 vs 54,2% de 2017; $p=0,018$) y reRTUvesical (55% de los sujetos de 2019 vs 36,2% de 2017; $p=0,022$).

Tabla 2. Características tumorales iniciales de ambos grupos.

	Grupo 2019	Grupo 2017	Valor p
TNM			0,051
Ta	26 (43,3%)	36 (38,3%)	
Tis	2 (3,33%)	15 (16%)	
T1	32 (53,3%)	43 (45,7%)	
Grado histológico			0,02
Bajo	20 (33,3%)	16 (17%)	
Alto	40 (66,3%)	78 (83%)	
Multifocalidad	25 (41,6%)	41 (43,6%)	0,811
Tamaño			0,542
< 3cm	40 (66,6%)	65 (69,1%)	
≥ 3cm	20 (33,3%)	25 (30,9%)	
Presencia de cis	8 (13,3%)	21 (22,3%)	0,206
Presencia de muscular propia	44 (73,3%)	51 (54,2%)	0,018
reRTU	33 (55%)	34 (36,2%)	0,022

Seguimiento y grado de discontinuación del tratamiento

En cuanto a los tiempos de seguimiento; se calcularon como medidas de tendencia central las medianas de seguimiento de ambos grupos. En el grupo de 2019 se objetivó una mediana de 503 días (algo más de 16 meses) y 1197 días (prácticamente 40 meses) en el de 2017 respectivamente. La mediana de instilaciones recibidas en el grupo sometido a un esquema reducido, afectados por la situación de desabastecimiento fue de 8, mientras que en los tratados anteriormente en 2017 con un esquema completo planificado, se situó en 12.

La proporción de pacientes que completaron el esquema de instilaciones indicado tras el diagnóstico fue similar en ambos grupos (45%; 27 casos en 2019 vs 40,4%; 38 sujetos en 2017 $p=0,618$).

Entre las causas de abandono del tratamiento se halló la aparición de efectos adversos como posible mecanismo causal (50% de los sujetos en 2017 y 36,3% en 2019; $p=0,019$), pudiéndose explicar estas diferencias significativas observadas por un mayor número de dosis recibidas en el grupo con mayor incidencia de efectos adversos. En el resto de los pacientes que no lograron la consecución del esquema completo se debió principalmente a recidiva tumoral y en una pequeña proporción de los pacientes de 2019 (6,6%) al propio desabastecimiento.

Recidiva, recurrencia y/o progresión tras terapia endovesical mediante BCG.

Las tasas de recidiva tumoral de ambos grupos de muestran en la tabla 3. Se produjeron un total de 27

Tabla 3. Recidiva tumoral

	Eventos de recidiva	Tiempo hasta recidiva *	Supervivencia libre de recidiva*	Log Rank
Grupo 2019	23 (46%)	313 (237-390)	683 (601-765)	9,159 **
Grupo 2017	27 (54%)	446 (352-541)	1359 (1244-1474)	

* n° de días: media e intervalo de confianza; ** $p=0,002$

eventos (54% del total) en el grupo de 2017 de los cuales 18 (66,6%) fueron recurrencias y 9 (33,3%) progresiones tumorales. Por su parte, en el caso del grupo de 2019 se observaron un total de 23 eventos (46% del total) con 17 (73,9%) recurrencias y 6 (26,1%) progresiones tumorales. En cuanto

al análisis del tiempo hasta recidiva, se observó una media de 446 días (IC 95%: 352-541) para el grupo de 2017 y de 313 días (IC 95%: 237-390) para el de 2019.

Las gráficas de supervivencia libre de recidiva, recurrencia y progresión se muestran en la *figura 1*.

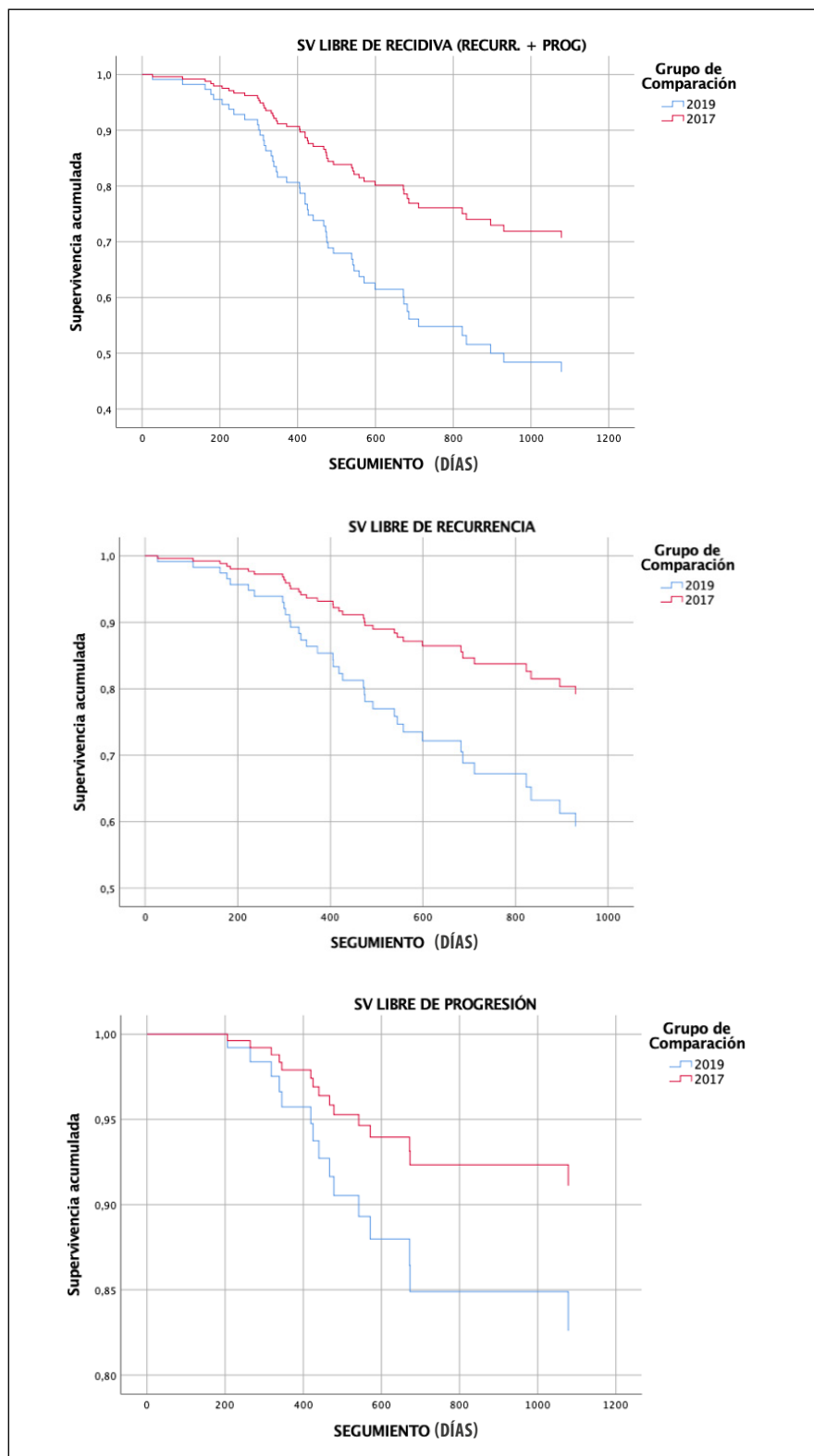


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de recidiva, recurrencia y progresión

En el análisis de supervivencia del tiempo libre de recidiva se observaron unas medias de supervivencia de 683 días (IC95% 601-765) para el grupo de 2019 y de 1359 días (IC95% 1244-1474) para 2017. En el análisis comparativo mediante LogRank(9,159) las diferencias resultaron estadísticamente significativas (p 0,02).

En cuanto al análisis de la supervivencia específica libre de recurrencia se objetivó una media para el tiempo de supervivencia de 737 días entre los sujetos tratados en 2019 (IC 95% 655-819) con 17 eventos observados (48,57% del total) y de 1463 días en el caso de los sometidos a un esquema completo (IC 95% 1359-1568) entre los que se observaron 18 recurrencias tumorales (51,43% del total). Estas diferencias observadas posteriormente resultaron estadísticamente significativas (Log Rank 8,190; p=0,004).

Respecto a la progresión no se observaron diferencias significativas entre grupos (Log Rank 1,332; p 0,248) con tan solo 6 y 9 eventos observados en el grupo de 2019 y 2017 respectivamente.

En el análisis multivariable posterior, mostrado en la *tabla 4*, tras ajuste por posibles variables confusoras se obtuvo una *hazard ratio* (HR) global ponderada para la supervivencia libre de recidiva de 2,2 (IC 95%: 1,137-4,255 p 0,019) para el grupo de 2019. El resto de las variables estudiadas en la regresión resultaron no significativas.

En el caso del análisis del tiempo libre de supervivencia libre de recurrencia se obtuvo una HR de 2,239 (IC 95% 1,019-4,92; p=0,045), mientras que respecto a la supervivencia libre de progresión la HR presentó un valor de 2,053 (IC 95%: 0,592-7,127; p=0,257).

Tabla 4. Análisis multivariable				
IC 95% para HR				
	HR	Inferior	Superior	Sig. (p)
Grupo de Comparación (2019 vs 2017)*	2,200	1,137	4,255	0,019
Fumador/a*	1,343	0,704	2,562	0,665
Exfumador/a	1,073	0,457	2,515	0,371
MMC Perioperatoria	1,582	0,825	3,032	0,872
Tis*	1,064	0,523	2,164	0,694
T1*	0,657	0,190	2,273	0,865
Alto grado histológico*	1,374	0,736	2,565	0,507
Muscular propia*	1,029	0,567	1,867	0,319
ReRTU	1,471	0,715	3,029	0,926

* Tomando como referencia grupo de 2019, No fumador, Ta, Bajo grado histológico, ausencia de muscular propia.

DISCUSIÓN

La terapia mediante instilación endovesical de BCG es el tratamiento de elección asociado al tratamiento quirúrgico para tumores vesicales de estirpe urotelial de alto riesgo no músculo infiltrantes (4). Por un lado, ha sido demostrado que fases de inducción a las 3-4 semanas de la intervención, reducen el riesgo de recurrencia posterior (11). Además, recientemente también se ha evidenciado que fases de mantenimiento posteriores tienen un efecto protector sobre la incidencia de progresión en el seguimiento evolutivo (12). La recomendación actual en cuanto al diseño de los esquemas de tratamiento comprende una fase de inducción seguido de ciclos de mantenimiento de 1 a 3 años como previamente se ha comentado (13).

A pesar de la aparente elevada eficacia como tratamiento adyuvante en el cáncer urotelial vesical de alto riesgo, presenta una no desdeñable toxicidad asociada, lo que en muchas ocasiones obliga al abandono del tratamiento (14). En base a este perfil de toxicidad asociada al tratamiento altamente significativa, se han explorado alternativas administrando esquemas reducidos de dosis. La mayoría de los estudios intentando demostrar la no inferioridad o incluso superioridad de esquemas terapéuticos con restricción de dosis no lo han logrado demostrar de manera significativa (1,4,5,6,7,10). Además la inferioridad en cuanto a eficacia antitumoral, en ocasiones no se ha visto asociado tampoco a una disminución de la toxicidad concomitante (14). El ensayo clínico NIMBUS, probablemente el estudio con mayor calidad metodológica hasta la fecha, demostró la inferioridad de la restricción de dosis respecto a un esquema estándar en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia tumoral. Las diferencias fueron tan evidentes que el comité ético regulador se vio obligado a suspender el ensayo por la clara tendencia observada al riesgo de recurrencia tumoral. Por otro lado, sí que observó una menor tasa de toxicidad asociada al tratamiento con la reducción del número de dosis administradas (7).

Adicionalmente a los efectos adversos relacionados con la terapia endovesical mediante BCG, también existe un creciente interés en el estudio de posibilidades terapéuticas con menor carga de instilaciones debido al problema de desabastecimiento sufrido a nivel global y de la adherencia al tratamiento en el caso de regímenes largos (9). En cuanto al desabastecimiento se han estudiado distintas alternativas; quimioterapia intravesical, quimiohipertermia, quimiorradiación, esquemas de dosis reducida de BCG o incluso la cistectomía radical en el caso de pacientes de muy alto riesgo (16). En cuanto a la quimioterapia intravesical con otros agentes (Mitomicina C, Epirrubina, Gemcitabina y otros), se ha demostrado que en el caso de fases de inducción pueden reducir el grado de recurrencia posterior, aunque no parecen reducir el riesgo de progresión en el mantenimiento (11). Además, en el análisis comparativo se ha demostrado su inferioridad respecto a BCG en

el tratamiento de tumores vesicales de alto riesgo no músculo-infiltrantes (12).

El análisis que hemos realizado es consistente con la mayoría de lo publicado hasta la fecha respecto a este tema en particular. En nuestro caso, se ve una clara tendencia a un mayor riesgo de recidiva y recurrencia posterior en el caso del grupo tratado mediante un esquema reducido de dosis. En cuanto a la progresión tumoral, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien es cierto que se observó una tendencia inicial a un mayor número de eventos en los pacientes sometidos a esquema reducido. Concretamente en este aspecto radica la principal limitación de nuestro estudio, a pesar de obtener resultados significativos en cuanto a recidiva y recurrencia se observaron un pequeño número de eventos en cada grupo. En el caso de los eventos de progresión este número es aún más pequeño. De esta manera, puede que estamos infiriendo en un error tipo II, es decir, no observar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad sí las hay, teniendo en cuenta el escaso tamaño muestral en ambos grupos sumado a un relativamente corto período de seguimiento. En este sentido, el aumento del tamaño muestral o del tiempo de seguimiento probablemente nos permita observar un mayor número de eventos de progresión y obtener resultados estadísticamente significativos de manera análoga a estudios previamente publicados.

De igual manera en cuanto a los datos de toxicidad, su análisis resulta complicado al tener que diseñar algún tipo de mecanismo de seguimiento mediante el cual poder reflejar de manera fehaciente su aparición o no. La sucesión de errores en su recogida puede llevar a una infraestimación de su incidencia real y distorsionar en cierta manera el análisis. En nuestro caso, para su recogida nos basamos en síntomas compatibles con reacciones adversas autorreferidos por los propios pacientes en consultas posteriores, así como los registros de su asistencia en urgencias en fechas próximas al tratamiento con BCG. No se trata del método ideal para la recogida de dichos datos, pudiendo infraestimar en cierta manera su incidencia real y definitivamente supone otra de las limitaciones de nuestro estudio.

Asimismo, los datos que presentamos reflejan de manera consistente la idea de que el régimen de instilaciones recomendado por la mayoría de los organismos reguladores supone la mejor opción en el momento actual (13, 15,16). Nuestro trabajo pone en evidencia de igual manera a otros estudios publicados, que la reducción de dosis parece conllevar un mayor riesgo asociado de recurrencia y progresión tumoral. Podemos concluir que los esfuerzos ante la posibilidad de futuras situaciones de desabastecimiento deben ir destinados a reforzar a la industria productora de dichas cepas de BCG, mediante la imposición de regulaciones más laxas, menor carga tributaria o facilitando su producción (9). Los esquemas de reducción de dosis no son una alternativa válida hoy en día según la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

Los pacientes sometidos a un esquema con restricción de dosis de BCG intravesical en el contexto de una situación de desabastecimiento a nivel global, presentaron un menor tiempo de supervivencia libre de recidiva y recurrencia tumoral comparados con aquellos sometidos a un esquema completo de tratamiento.

La estrategia de reducción de dosis es una opción de riesgo en situaciones de desabastecimiento de BCG para instilación endovesical en el tratamiento de tumores vesicales de alto riesgo no músculo-infiltrantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49: 788-795.
2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116(2): 180-183. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58737-6. PMID: 820877
3. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother.* 2020; 129: 110393. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110393.
4. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000; 163(4): 1124-1129.
5. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance Bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013; 63: 462-472.
6. Martínez-Pineiro L, Portillo JA, Fernández JM et al. Maintenance therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *Eur Urol.* 2015; 68: 256-262.
7. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M et al.; EAU Research Foundation NIMBUS Study Group. Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations versus reduced number and standard dose of BCG instillations: results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial «NIMBUS». *Eur Urol.* 2020; 78(5): 690-698. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.066.
8. Babjuk M, Burger M, Comperat EM et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)—2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 76: 639-657.
9. Mostafid AH, Palou Redorta J, Sylvester R, Witjes JA. Therapeutic options in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the current worldwide shortage of Bacille Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2015; 67(3): 359-360. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.031. Epub 2014 Nov 28.
10. Alhogbani MM, Picard JA, Fassi-Fehri MH, Bader JL, Colombel CM. Prognostic impact of Bacillus Calmette-Guérin interruption at the time of induction and consolidation. *Urol Ann.* 2017; 9(4): 215-320 doi: 10.4103/UA.UA_115_17.
11. Chou R, Selph S, Buckley DI et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urology.* 2017; 197(5): 1189-1199.
12. Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA et al. Systematic review on the utilization of maintenance intravesical chemotherapy in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 512-521.
13. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021; 79(1): 82-104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
14. Bandari J, Maganty A, MacLeod LC, Davies BJ. manufacturing and the market: rationalizing the shortage of Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 481-484.
15. Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016; 196(4): 1021-1029.
16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder cancer. V.3.2021, 2021. (www.nccn.org)

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:

Pérez-Aizpurua X, Monzó-Gardiner JJ, Maqueda-Arellano J, Buendía-Gonzalez E, Cuello-Sánchez L, Tufet i Jaumot JJ, Alonso-Román J, Gómez-Jordana Mañas B, Gonzalez-Enguita C. Consecuencias del desabastecimiento de bcg para instilación endovesical y su efecto sobre la supervivencia libre de recurrencia en tumores vesicales no infiltrantes de alto riesgo. *An RANM.* 2021;138(03): 237-245. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.org02

ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR AND STRUCTURAL PARAMETERS BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA

ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARAMETROS VASCULARES Y ESTRUCTURALES MEDIDOS MEDIANTE ANGIO-OCT EN EL GLAUCOMA CONGÉNITO

Laura Morales

Facultativo especialista de área de Oftalmología. Departamento de glaucoma-motilidad ocular.
Hospital Clínico San Carlos

Keywords:

OCTA;
OCT;
Primary congenital
glaucoma;
Severity of glaucoma.

Palabras clave:

Angio-OCT;
OCT;
Glaucoma congénito
primario;
Gravedad de
glaucoma.

Abstract

Objective: To determine the association of structural and vascular parameters using optical coherence tomography (OCT) angiography (-A), in patients diagnosed with primary congenital glaucoma (PCG).

Material and methods: 40 patients diagnosed with PCG were recruited (only one eye per patient was included). All study participants underwent a comprehensive ophthalmologic examination. Peripapillary and macular vascular measurements were obtained using Angioplex™ OCTA with a 4.5x4.5mm optic nerve head scan and 6x6mm macular scan. Structural parameters were collected: circumpapillary Retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness (global and quadrants), ganglion cell-inner plexiform layer complex (GCL+IPL) thickness (average, minimum and sectors), rim area, average and vertical cup to disc (C/D) ratio and cup volume.

Results: Global peripapillary values were: Mean flux index (FI) was 0.39 (0.05), mean perfusion density (pPD) was 42.57 (4.56) %, cpRNFL was 78.65 (22.50) microns, average c/p ratio (0.59 (0.18) and global GCL+IPL thickness was 71.71 (14.81) microns and minimum GCL+IPL thickness was 64.18 (18.63) microns. Statistical correlation was found between peripapillary structural, vascular and morphologic parameters (all $p < 0.023$).

Conclusion: OCTA measurements could offer useful and objective measurement of damage in early and severe congenital glaucoma, complementary to that offered by OCT.

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre los parámetros estructurales y vasculares usando la angiografía (angio-) con tomografía de coherencia óptica (OCT), en pacientes diagnosticados de glaucoma congénito primario (GCP).

Material y métodos: se incluyeron un total de 40 pacientes diagnosticados de GCP (un ojo por paciente). Se realizó una exploración oftalmológica completa. Se recogieron todas las mediciones obtenidas mediante la Angio-OCT Angioplex™, a nivel peripapilar con un scan de 4,5x4,5mm y a nivel macular de 6x6mm. Y se recogieron los siguientes parámetros estructurales: grosor global y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas peripapilar (cpRNFL), grosor promedio y mínimo del complejo de células ganglionares+plexiforme interna (GCL+IPL), área del anillo, relación copa-disco promedio y por sectores y volumen de la copa.

Resultados: los valores globales peripapilares fueron: el FI medio fue 0,39 (0,05), la densidad de perfusión media (pPD) fue 42,57 (4,56) %, la cpRNFL global promedio fue 78,65 (22,50) microns, el ratio C/D fue 0,59 (0,18) y el grosor global de GCL+IPL fue 71,71 (14,81) microns. Se encontró una correlación estadística entre los parámetros vasculares y estructurales (todos $p < 0,023$).

Conclusion: Angio-OCT ofrece información objetiva del daño secundario al glaucoma, complementaria a la que ofrece OCT.

Autor para la correspondencia

Laura Morales
Área de Oftalmología. Departamento de glaucoma-motilidad ocular
Hospital Clínico San Carlos
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: lauramoralessfernandez@gmail.com

INTRODUCTION

The recent development of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) offers in vivo information of the retinal and choroidal microvasculature in different regions (1). This non-invasive technique, using contrast imaging, allow us to obtain a quantitative assessment of the optic nerve head (ONH), peripapillary and macular microvasculature (2). It has been reported that glaucoma patients present a decrease of these vascular parameters (3).

Previous studies reported that OCTA optic nerve head (ONH) vessel density measurements are associated with the severity of glaucoma and a strong correlation has been demonstrated between structural and vascular parameters. Indeed, lower ONH perfusion has also been related to a thinner macular ganglion cell complex and lower macular vessel density in adults with glaucoma (4,5).

In normal children (6), OCTA parameters were reported in several articles. However poor information is available about the peripapillary and macular microvasculature in the literature in childhood glaucoma.

Primary Congenital Glaucoma (PCG) is a rare disease but it is an important cause of vision loss in children. The diagnosis of PCG is based on clinical criteria. However, in the last years the introduction of new devices such as optical coherence tomography (OCT), has proved to be useful for the management of paediatric glaucoma (7) as it provides objective retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and ganglion cell complex measurements (1). Recently, reduced peripapillary vascular parameters were reported in juvenile glaucoma using OCTA (8), however no information about changes on retinal micro vasculature were reported in PCG.

This study was designed to determine the association of structural and vascular parameters using Cirrus OCT and OCTA, in patients diagnosed with primary congenital glaucoma.

MATERIAL AND METHODS

Study participant

Observational and cross-sectional study. A total of 40 patients diagnosed with PCG were recruited. This study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Hospital (a National Reference Centre for infant glaucoma). All participants aged 18 years or older, signed a written informed consent and it was obtained from the parents or legal guardians of participants younger than this age (all children gave their verbal consent to participate in our study).

40 children diagnosed with PCG were recruited. Diagnostic criteria for PCG according to the Childhood Glaucoma Research Network classification are (9): IOP > 22 mmHg, clinical sings of glaucoma such as enlarged corneal diameter, Haab's striae and glaucomatous appearance of the optic nerve head. Those included eyes had sufficient visual acuity for fixation, BCVA equal or higher than 0.05, good ocular media transparency and no other previous ocular surgery excepting glaucoma surgeries. The presence of nystagmus or leukoma was an exclusion criterion.

All study participants underwent a comprehensive ophthalmologic examination by a single experienced examiner (LMF). The ophthalmic exam included: best-corrected visual acuity (BCVA) using decimal Snellen scale, and refractive state expressed as spherical equivalent (SE; cycloplegic refraction), intraocular pressure using the portable version of the Goldmann tonometer (Perkins,...), dilated fundus examination including cup-to-disc ratio determined by the same examiner (LMF), OCT and OCTA measurements using Cirrus OCT (HD-OCT 5000; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA).

When both eyes were eligible, only one eye was randomly selected (using a randomization web www.randomization.com).

OCTA measurements

SD-OCT Cirrus ((Cirrus, HD-OCT 5000; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) was used to acquire macular and peripapillary scans. (11). The device's software Angioplex™ (version 10.0, Carl Zeiss Meditec) includes the algorithm "optical microangiography" (OMAG). This software with FDA approval, offers automatic measurements of vascular parameters in the superficial retinal plexus.

All scans were performed using eye-tracking, by the same operator (LMF) with pupil dilation in a dark room on the same day as the other tests. Only good-quality scans with a signal strength index (SSI) ≥8 were included.

Figure 1 shows the scan areas and the segmentations.

Peripapillary scans (4.5x4.5mm) were performed for each patient, centred on the optic nerve. Automatically, Angioplex™ analyse the superficial microvasculature located between an inner circle with a radius of 2mm and an outer circle with a 4.50 mm radius both centred on the ONH, divided on four quadrants: superior, inferior, temporal and nasal. Two peripapillary parameters were recorded: peripapillary **perfusion density (pPD)** and flux index (FI) for the global and quadrants (superior, temporal, inferior and nasal). pPD (the total area of perfused radial peripapillary capillary vasculature per unit area, %); and FI (a parameter between 0 and 1 representing the average decorrelation signal, no units) (figure 1.a.).

FIGURE 1 A.

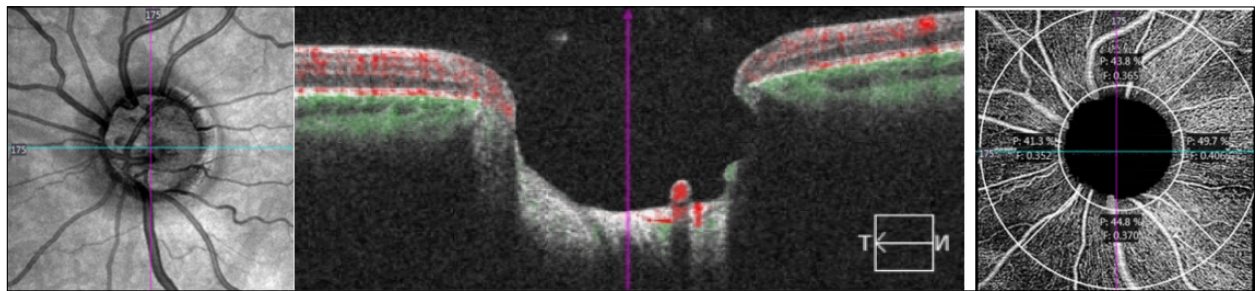


FIGURE 1 B.

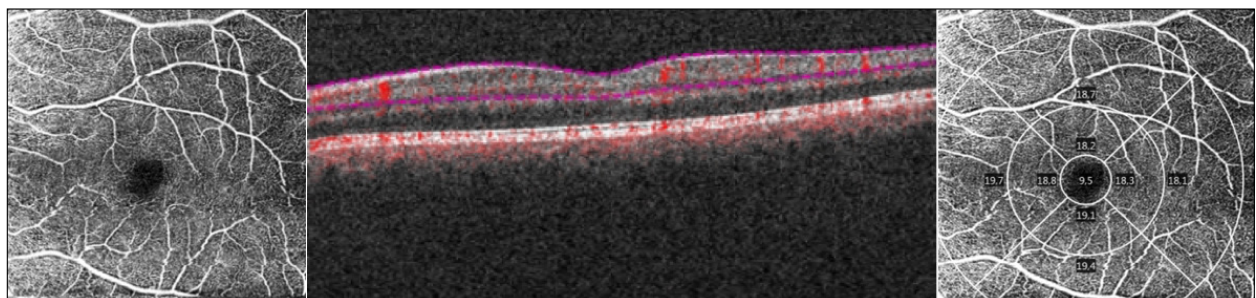


FIGURE 1 C.

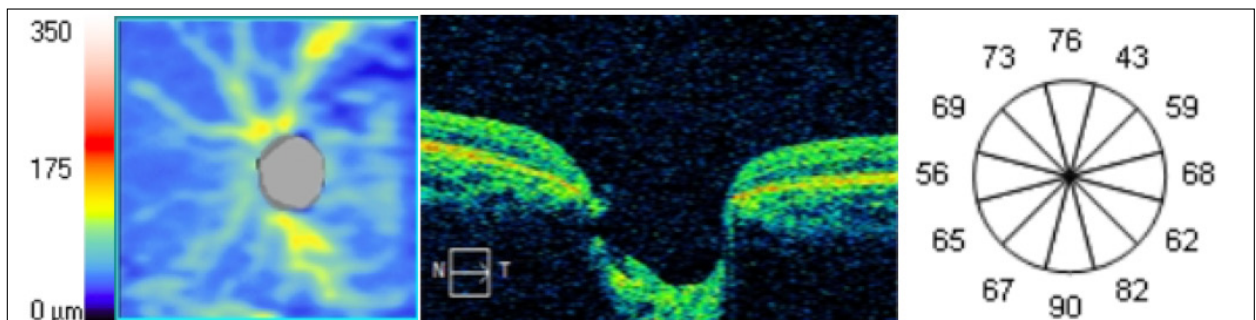


FIGURE 1 D.

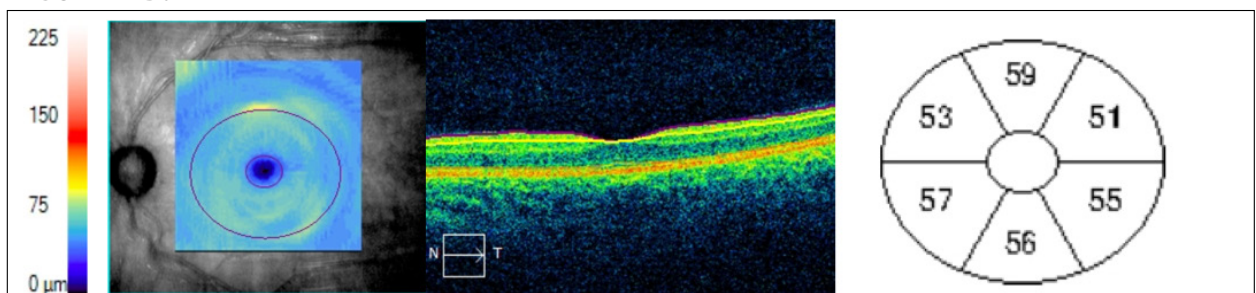


Figure 1. 1 Angiography slabs of the optic nerve head 4.5x4.5mm scan showing the radial peripapillary capillary (1a) and superficial angiography slabs of the 6x6 mm macular scan (1.b) obtained using OCT Cirrus 5000 (1.b) in a PCG eye. Representative OCT scans of cpRNFL thickness (1.c) and macular GCL+IPL analysis (1.d) in a PCG eye.

Macular scans (6x6mm) centred on the fovea were obtained for each PCG patient. And Angioplex™ automatically calculate 2 macular parameters: **macular vascular density** (the total length of blood vessel from the skeletonized image to the total area, mVD, mm¹); and macular **perfusion density** (the

total area of perfused vasculature per unit area, mPD, %).

The macular scan is subdivided into the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) map: central circle (cC) within the 1-mm central

circle centred on the fovea, an inner circle (iC) from 1 to 3 mm, an outer circle (oC) from 3 to 6 mm and a whole circle (w) (Figure 1.b). All mPD and macular VD measurements (global and circles) were collected.

And foveal avascular zone (FAZ) was analysed: FAZ area (the macular foveal area without blood flow signal, mm^2), the FAZ perimeter (mm), and the acicularity index (the measured perimeter of FAZ-to-the perimeter of projected circle ratio with the same area as the FAZ, AI; from 0 to 1).

OCT measurements

The images of Macular and peripapillary 6x6 mm scans were acquired with the same instrument SD-OCT (Cirrus, HD-OCT 5000; Carl Zeiss Meditec, Inc.) to get optic nerve head measurements: circumpapillary Retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness (average and quadrants superior, nasal, inferior and temporal), disc area (mm^2), rim area (mm^2), average C/D ratio and vertical C/D ratio (figure 1.c); and macular measurements: average ganglion cell layer and inner plexiform layer (GCL+IPL) thickness, minimum GCL+IPL thickness and superior, superior nasal, superior temporal, inferior, inferior nasal and inferior temporal GCL+IPL thickness (figure 1.d).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were used to calculate mean and median of the different demographic and clinical parameters. Pearson correlation test was performed to determine the correlation between structural and functional parameters and significance was taken as $p < 0.05$.

RESULTS

The study population consisted of 40 PCG patients (median age 11 (9-14.75) years). A total of 51 children with PCG were examined however only 40 were finally included in the study group due to poor quality of exams or impossibility to complete OCTA and/or OCT scans.

Demographic and clinical characteristics of the study population are described in table 1. The clinical characteristics of the PCG group were: mean IOP 16.56 (3.87) mmHg (range 7-26 mmHg) and mean number of hypotensive ocular medications used 0.78 (0.67). All eyes required glaucoma surgeries and mean glaucoma surgeries per eye were 1.53 (1.21): in 17 eyes, at least one goniotomy was performed (median number of goniotomies per eye was 1.8 (P25-P75= 1.3-2.6). 12 eyes required at least one trabeculectomy (median number of trabeculectomies per eye was 1.2 (P25-

P75=1-2) and 3 eyes required the implantation of an Ahmed valve.

Table 2 shows all peripapillary OCT and OCT-A measurements. Mean pPD was 42.57 (4.56) % and flux index was 0.39 (0.05). pPD and FI measurements were lower in vertical quadrants than horizontal quadrants (superior pPD=39.06(8.98) % ,inferior pPD=40.39 (5.66)%, superior FI=0.38 (0.05) and inferior FI=0.38 (0.06). the highest pPD and FI values were obtained in the temporal quadrant (pPD=46.48 (3.92) % and FI=0.40(0.06).

Average cpRNFL thickness was 78.65 (22.50) microns. cpRNFL thickness in inferior quadrant was lower (92.45 (33.94) microns) than cpRNFL thickness in superior quadrant (93.17 (32.53) microns).

All macular OCT and OCT-A measurements are shown in table 3. W-VD was 16.85 (1.92) mm^{-1} and w-mPD was 41.43 (4.91) %. As expected, lower values for both parameters were found in the central-circle due to FAZ area is included in this measurement (FAZ area= 0.21 (0.09) mm^2). Higher values were found for outer circle for both parameters (oC-mPD=42.42 (5.43) % and oC-VD=17.08 (2.10) mm^{-1}). Average GCL+IPL thickness was (71.71 (14.81) microns and minimum GCL+IPL thickness was 64.18 (18.63) microns.

Table 4 represents the correlation between OCT and OCT-A measurements. FI showed a correlation with structural measurements: average cpRNFL thickness ($r=0.707$; $p < 0.001$), average GCL+IPL thickness ($r=0.568$; $p < 0.001$) and minimum GCL+IPL thickness ($r=0.521$; $p=0.001$); and with morphologic measurements: rim area ($r=0.704$; $p < 0.001$), average C/D ratio ($r=-0.645$; $p < 0.001$), vertical C/D ratio ($r=-0.703$; $p < 0.001$), cup volume ($r=-0.455$; $p=0.004$). pPD showed a correlation with structural measurements: average cpRNFL thickness ($r=0.722$; $p < 0.001$), average GCL+IPL thickness ($r=0.510$; $p=0.001$) and minimum GCL+IPL thickness ($r=0.417$; $p=0.001$); and with morphologic measurements: rim area ($r=0.652$; $p < 0.001$), average C/D ratio ($r=-0.554$; $p < 0.001$), vertical C/D ratio ($r=-0.632$; $p < 0.001$), cup volume ($r=-0.368$; $p=0.023$).

Statistically significant correlation was found between peripapillary structural and vascular parameters in quadrants: Superior RNFL thickness showed a positive correlation with superior FI ($r=0.685$; $p < 0.001$) and superior pPD ($r=0.582$; $p < 0.001$); Inferior RNFL thickness showed a positive correlation with inferior FI ($r=0.659$; $p < 0.001$) and inferior pPD ($r=0.740$; $p < 0.001$); temporal RNFL thickness showed a positive correlation with temporal FI ($r=0.512$; $p=0.010$) and temporal pPD ($r=0.663$; $p < 0.001$); And nasal RNFL thickness showed a positive correlation with nasal FI ($r=0.537$; $p=0.001$) and nasal pPD ($r=0.461$; $p=0.005$).

Indeed, vascular macular measurements showed a strong correlation with macular structural parameters: GCL+IPL thickness with mVD ($r=0.478$; $p=0.004$) and mPD ($r=0.477$; $p=0.004$). No correlation was detected between FAZ area and structural macular measurements.

Table 1. Demographic and ocular characteristics of the patients diagnosed with primary congenital glaucoma (PCG) included in the study.

	PCG (n=40)	
	Mean (SD) ¹ Median (P25-P75) ²	(range: minimum- maximum)
Age (years)	11 (9-14.75) ²	4-24
Female/male	21/19	-
Right/left eyes	21/19	-
IOP (mmHg)	16.56 (3.87) ¹	7-26
BCVA (decimal Snellen scale)	0.65(0.32) ¹	0.05-1.2
SE (Diopters)	-1.75 (-5.50-0.87) ²	-15 – 12
Cup to disk ratio	0.55 (0.30) ¹	0.1-0.9

SD: standard deviation; BCVA; best corrected visual acuity; SE: spherical equivalent; IOP: intraocular pressure.

Table 2. Structural and vascular peripapillary measurements obtained by OCT-A and OCT.

	PCG group(n=40) Mean (SD)
OCT-A measurements	
Global data	
pPD (pPD) (%)	42.57 (4.56)
FI	0.39 (0.05)
Quadrant data	
Superior pPD (%)	39.06 (8.98)
Superior-FI	0.38 (0.05)
Temporal-pPD (%)	46.48 (3.92)
Temporal-FI	0.40 (0.06)
Inferior-pPI (%)	40.39 (5.66)
Inferior-FI	0.38 (0.06)
Nasal-pPD (%)	42.54 (3.59)
Nasal-FI	0.39 (0.06)
OCT measurements	
Disc area (mm ²)	1.75 (0.32)
Rim area (mm ²)	1.76 (0.32)
Average C/D ratio	0.59 (0.18)
Vertical C/D ratio	0.56 (0.18)
cpRNFL thickness	78.65 (22.50)
Superior RNFL thickness	93.17 (32.53)
Temporal RNFL thickness	62.40 (19.41)
Inferior RNFL thickness	92.45 (33.94)
Nasal RNFL thickness	66.75 (17.14)

OCT-A: ocular coherence tomography angiography; OCT: ocular coherence tomography; PCG: primary congenital glaucoma; pPD: peripapillary perfusion density; FI: flux index; C/D: cup to disc; RNFL: retinal nerve fiber layers; cpRNFL: circumpapillary RNFL.

Table 3. Structural and vascular macular measurements obtained by OCT-A and OCT Cirrus.	
	PCG (n=40) Mean (SD)
OCT-A parameters	
Vascular density (VD) (mm ⁻¹)	
cC-VD	9.01 (3.21)
iC- VD	17.11 (1.74)
oC-VD	17.08 (2.10)
w- VD	16.85 (1.92)
Macular Perfusion density (mPD) (%)	
cC-mPD	19.94 (7.65)
iC-mPD	40.94 (4.45)
oC-mPD	42.53 (5.48)
w- mPD	41.43 (4.91)
Foveal avascular zone (FAZ)	
FAZ area (mm ²)	0.21 (0.09)
FAZ perimeter (mm)	1.91 (0.52)
AI	0.69 (0.09)
OCT parameters (microns)	
Average GCL+IPL thickness	71.71 (14.81)
Minimum GCL+IPL thickness	64.18 (18.63)
Superior GCL+IPL thickness	71.73 (14.62)
Superior-nasal GCL+IPL sector	74.89 (16.31)
Superior-temporal GCL+IPL sector	70.44 (16.26)
Inferior GCL+IPL sector	70.13 (15.64)
Inferior-nasal GCL+IPL sector	72.26 (15.15)
Inferior-temporal GCL+IPL sector	71.28 (16.25)

OCT-A: ocular coherence tomography angiography; OCT: ocular coherence tomography; PCG: primary congenital glaucoma; GCL+IPL = ganglion cell layer+inner plexiform layer; cC: central circle; iC: inner circle; oC: outer circle; w: full macular value; mPD: macular perfusion density; VD: vascular density; FAZ: foveal avascular zone. AI: the acircularity index.

Table 4. Correlation of the main retinal OCT-A parameters with structural and functional tests in glaucomatous eyes.

	Global FI	Superior FI	Inferior FI quadrant	Nasal FI quadrant	Temporal FI quadrant	Global pPD	Inferior pPD quadrant
Disc area	0.140 P=0.403	0.119 P=0.477	0.090 P=0.597	0.175 P=0.315	0.018 P=0.917	0.180 P=0.279	0.090 P=0.597
Rim area	0.704 P<0.001	0.687 P<0.001	0.706 P<0.001	0.776 P<0.001	0.537 P=0.001	0.652 P<0.001	0.706 P<0.001
Average C/D ratio	-0.645 P<0.001	-0.628 P<0.001	-0.663 P<0.001	-0.702 P<0.001	-0.501 P=0.002	-0.554 P<0.001	-0.663 P<0.001
Vertical C/D ratio	-0.703 P<0.001	-0.688 P<0.001	-0.727 P<0.001	-0.748 P<0.001	-0.586 P<0.001	-0.632 P<0.001	-0.727 P<0.001
Average cpRNFL	0.707 P<0.001	0.706p P<0.001	0.752 P<0.001	0.694 P<0.001	0.694 P<0.001	0.722 P<0.001	0.752 P<0.001
Cup volume	-0.455 P=0.004	-0.449 P=0.005	-0.497 P=0.002	-0.525 P=0.001	-0.373 P=0.025	-0.368 P=0.023	-0.531 P=0.001
Superior RNFL thickness	0.686 P<0.001	0.685 P<0.001	0.660 P<0.001	0.681 P<0.001	0.681 P<0.001	0.703 P<0.001	0.679 P<0.001
Inferior RNFL thickness	0.669p P<0.001	0.665 P<0.001	0.659 P<0.001	0.667 P<0.001	0.645 P<0.001	0.664 P<0.001	0.740 P<0.001
Nasal RNFL thickness	0.542 P<0.001	0.542 P<0.001	0.577 P<0.001	0.537 P=0.001	0.498 P=0.002	0.498 P=0.001	0.571 P<0.001
Temporal RNFL thickness	0.477 P=0.002	0.485 P=0.002	0.471 P=0.003	0.432 P=0.010	0.512 P=0.001	0.561 P<0.001	0.527 P=0.001
Average GCL+IPL thickness	0.568 P<0.001	r=0.593 P<0.001	0.535 P=0.001	0.574 P<0.001	0.509 P=0.002	0.510 P=0.001	0.579 P<0.001
Minimum GCL+IPL thickness	0.521 P=0.001	r=0.532 P=0.001	0.485 P=0.003	0.533 P=0.001	0.462 P=0.005	0.417 P=0.011	0.507 P=0.002

OCT-A: ocular coherence tomography angiography; OCT: ocular coherence tomography; PCG: primary congenital glaucoma; GCL+IPL = ganglion cell layer+inner plexiform layer; cC: central circle; iC: inner circle; oC: outer circle; w: full macular value; mPD: macular perfusion density; VD: vascular density; FAZ: foveal avascular zone. AI: the acircularity index.

Superior pPD quadrant	Nasal pPD quadrant	Temporal pPD quadrant	w-mVD	w-mPD	FAZ area	FAZ perimeter	AI
0.231 P=0.164	0.080 P=0.648	0.118 P=0.495	0.166 P=349	0.190 P=0.281	-0.024 P=0.891	-0.031 P=0.860	0.241 P=0.170
0.572 P<0.001	0.692 P<0.001	0.497 P=0.002	0.394 P=0.021	0.377 P=0.028	-0.096 P=0.593	-0.023 P=0.895	0.241 P=0.170
-0.480 P=0.002	-0.678 P<0.001	-0.384 p=0.021	-0.288 P=0.099	-0.252 P=0.151	0.088 P=0.619	-0.012 P=0.944	-0.134 P=0.451
-0.5 P=0.00103	-0.714 P<0.001	-0.471 P=0.004	-0.338 P=0.050	-0.295 P=0.091	0.135 P=0.446	0.050 P=0.781	-0.090 P=0.614
0.623 P<0.001	0.535 P=0.001	0.731 P<0.001	0.511 P=0.002	0.482 P=0.004	0.027 P=0.881	0.103 P=0.564	0.139 P=0.435
-0.405 P=0.012	-0.471 P=0.004	-0.251 P=0.139	-0.337 P=0.051	-0.297 P=0.088	0.001 P=0.994	-0.080 P=0.654	-0.230 P=0.190
0.582 P<0.001	0.489 P=0.003	0.735 P<0.001	0.410 P=0.016	0.389 P=0.023	-0.008 P=0.966	0.042 P=0.816	0.063 P=0.723
0.564 P<0.001	0.544 P=0.001	0.631 P<0.001	0.537 P=0.001	0.508 P=0.002	0.044 P=0.804	0.101 P=0.569	0.217 P=0.218
0.423 P=0.008	0.461 P=0.005	0.442 P=0.007	0.360 P=0.037	0.342 P=0.048	-0.179 P=0.311	-0.084 P=0.635	0.037 P=0.837
0.545 P<0.001	0.284 P=0.098	0.663 P<0.001	0.435 P=0.010	0.406 P=0.017	0.226 P=0.199	0.308 P=0.076	0.117 P=0.508
0.416 P=0.012	0.517 P=0.002	0.500 P=0.002	0.478 P=0.004	0.477 P=0.004	0.143 P=0.419	0.054 P=0.762	0.390 P=0.023
0.339 P=0.043	0.470 P=0.005	0.351 P=0.038	0.559 P=0.001	0.548 P=0.001	0.079 P=0.657	-0.004 P=0.980	0.342 P=0.048

DISCUSSION

Multiple studies have confirmed the reductions in microvasculature in peripapillary, macular and whole image scans using OCTA in adult glaucoma and the association between severity of glaucoma and vascular damage has been reported (10,11). Changes in peripapillary and macular vascular parameters were reported to have a strongly positive correlation with structural parameters (GCC thickness and RNFL thickness) and a negative correlation with the severity of glaucoma, which mean the more severe the glaucoma was, the lower vascular parameters were (12).

In this study, all peripapillary and macular vascular parameters in the superficial plexus were measured in patients with PCG using Angioplex™. Recently, Garcia-Perez et al (6) described normal values for all vascular parameters using Angioplex™, and in comparison, our results show a reduction of all vascular parameters (peripapillary and macular measurements) affecting to all quadrants, in PCG patients. And remarkably, a higher reduction of peripapillary vascular measurements (FI and pPD) was observed in vertical quadrants. These results support the idea of previous studies in children with PCG, suggesting that glaucoma damage in PCG children could differ from that produced in adults, typically with a global loss of ganglion cell complex thickness and circumpapillary RNFL thickness that was particularly marked in the superior and inferior quadrants (7,13).

As in POAG, our results showed a strongly positive correlation between structural and vascular parameters, FI and pPD with cpRNFL thickness in PCG. Indeed, stronger correlation between peripapillary vascular measurements (FI and pPD) and cpRNFL thicknesses was found in superior and inferior quadrants. This finding is consistent with previous studies, showing that these sectors are the most vulnerable sectors to glaucomatous damage (14). And in concordance, also other criteria of severity of PCG such as average C/D ratio, vertical C/D ratio or cup volume, showed negative correlation with vascular measurements (15).

The relationship between vascular and structural parameters has been reported in other studies in adult glaucoma patients. Yarmohamadi et al. (16) reported that the quadratic model provides a better fit for the relationship between vessel density, RNFL thickness and MD than the linear model. And a different behaviour was described in the relationship between structure and vascularization through the stages of severity of glaucoma. Song et al. (17) showed that the relationship is more linear in the early stage of glaucoma. Indeed, in advanced glaucoma (>20db) the decrease in pfVD is almost linear (18).

This suggest that OCTA measurements may offer some advantages for detecting damage of glaucoma, first, in early glaucoma. OCTA measurements may have a potential role in monitoring visual function

in eyes with onset glaucoma especially for those who cannot perform a good quality visual field. Supporting this conclusion, Akil et al. (19) reported that the pVD could differentiate early glaucoma from pre-perimetric glaucoma and normal eyes. And, peripapillary VD showed higher diagnostic capacity for detecting functional damage in early glaucoma, even more than cpRNFL thickness (20,21). cpRNFL thickness reaches its baseline level or floor effect before peripapillary vascular parameters (5,21). So, in advanced glaucoma vascularization function allow a better monitoring of the visual function than cpRNFL or GCC thickness (21).

Despite this, the relationship between functional and vascular parameters remain unclear in PCG. In adults, Holló G et al. (11) found that pVD significantly correlated with the corresponding Visual field in glaucomatous eyes, and Kwon JM et al. (20) (reported a significantly correlation between pVD and visual field loss in central field, suggesting that glaucomatous eyes with central field affection tended to have vulnerable vasculature. New lines of investigation are needed to determine the association between visual field loss and vascular changes in PCG.

The main limitation of our study was, first, the number of cases. PCG is a rare disease and in several cases, it is associated with an opacity of the ocular media, poor fixation or poor vision so those cases are excluded. Indeed, those young patients presents lack of cooperation so very early paediatric ages cannot be considered to be included. As a consequence, a selection bias towards eyes with less severe glaucoma exists. Second, due to the cross-sectional design of the study, to evaluate the impact of other interfering factors such as ocular hypotensive eye drops on vascular measurements is not possible. In this line, longitudinal studies investigating the temporal sequence of OCTA changes would be interesting to address whether those changes are cause or consequence of ONH damage in glaucoma. Third, the possible effect of AL on OCTA measurements was not considered. AL could artefact our results because the magnification effect has been demonstrated for OCT thickness measurements, however some authors reported no correlation between vascular parameters and AL (22).

To conclude, these results highlight the association between the severity of glaucoma and vascular damage in congenital glaucoma. In the clinical practice, OCTA could offer the opportunity to measure vascular parameters and could be a useful tool to determine quantifiable changes on vascular loss specially in early and severe cases of glaucoma.

BIBLIOGRAPHY

1. J Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012 3(12):3127–3137.

2. Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, et al. Normative Database of Peripapillary Vessel Density Measured by Optical Coherence Tomography Angiography and Correlation Study. *Curr Eye Res.* 2020; 45(11):1430-1437.
3. Manalastas PI, Zangwill L, Daga F, et al. The Association Between Macula and ONH Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Vessel Densities in Glaucoma, Glaucoma Suspect and Healthy Eyes. *J Glaucoma.* 2018; 27(3): 227-232.
4. Kwon JM, Park K, Kim S, Shin J. Relationship between peripapillary vessel density and visual function based on Garway-Heath sectorization in open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(7):1825-1832.
5. Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K. Comparison of sectoral structure-function relationships in glaucoma: Vessel density versus thickness in the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58:5251-62.
6. Pérez-García P, Morales-Fernández L, Fernández-Vigo JI, et al. Repeatability of Macular and Optic Nerve Head Measurements by Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Children. *Curr Eye Res.* 2021; 46(10):1574-1580.
7. Morales-Fernandez L, Jimenez-Santos M, Martinez-de-la-casa JM, et al. Diagnostic capacity of SD-OCT segmented ganglion cell complex versus retinal nerve fiber layer analysis for congenital glaucoma. *Eye.* 2018; 32(8):1338-1344.
8. Abdelrahman AM, Eltanamly RM, Elsanabary Z, Hassan LM. Optical coherence tomography angiography in juvenile open angle glaucoma: correlation between structure and perfusion. *Int Ophthalmol.* 2021; 41(3):883-889.
9. Beck A, Chang TC, Freedman S, et al. Section 1: Definition, classification, differential diagnosis. *World Glaucoma Association Consensus Series-9: Childhood Glaucoma.* Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2013. 3-10.
10. Holló G. Progressive Decrease of Peripapillary Angioflow Vessel Density During Structural and Visual Field Progression in Early Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017; 26(7):661-664.
11. Holló G. Comparison of Peripapillary OCT Angiography Vessel Density and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements for Their Ability to Detect Progression in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27(3):302-305.
12. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna N. Radial peripapillary capillary density measurement using optical coherence tomography angiography in early glaucoma. *J Glaucoma.* 2017; 26:438-443.
13. Srinivasan S, Addepali UK, Rao HL, Garudadri CS, Mandal AK. Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98:162-5.
14. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, et al. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101:1066-1070.
15. Holló G. Peripapillary capillary vessel density progression in advanced glaucoma: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19(1):2.
16. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123:2498-508.
17. Song MK, Shin JW, Jo Y, Won HJ, Kook MS. Relationship between peripapillary vessel density and visual field in glaucoma: a broken-stick model. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105(7):964-969.
18. Khayrallah O, Mahjoub A, Ben Abdesslam N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density parameters in primary open-angle glaucoma. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 69:102671.
19. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One.* 2017;12:e0170476.
20. Kwon JM, Park K, Kim S, Shin J. Relationship between peripapillary vessel density and visual function based on Garway-Heath sectorization in open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(7):1825-1832.
21. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Relationship of Optic Nerve Structure and Function to Peripapillary Vessel Density Measurements of Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017; 26(6):548-554.
22. Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, et al. Normative database and determinants of macular vessel density measured by optical coherence tomography angiography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(1):44-52.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The author of this article declare that he has no conflict of interest with respect to what is expressed in this work.

If you want to quote our article:

Morales L. Association between vascular and structural parameters by optical coherence tomography angiography in primary congenital glaucoma. *An RANM.* 2021;138(03): 246-255. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.org03

NUEVA REVISTA

**ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

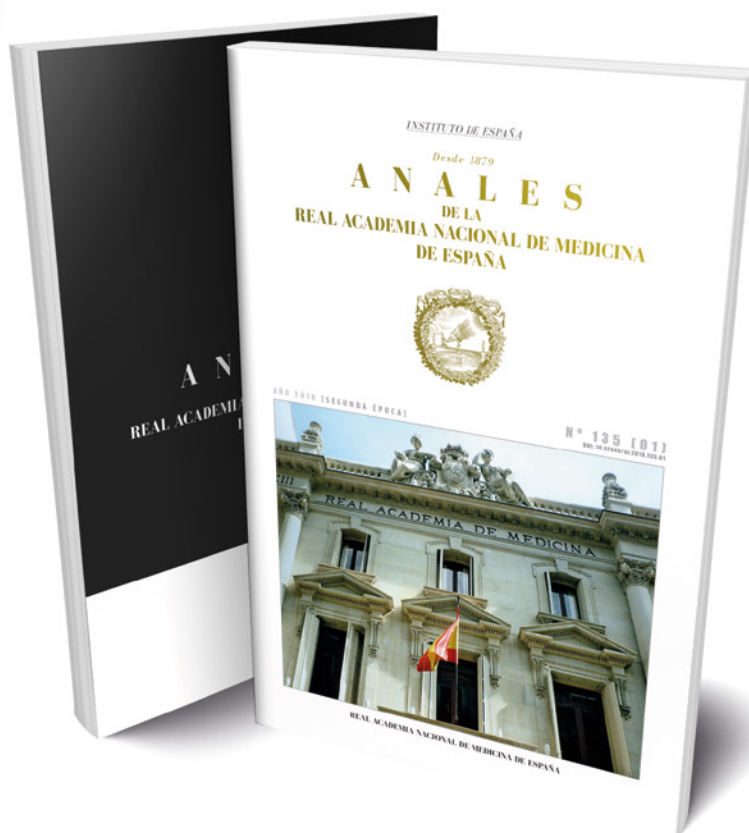


**LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

**PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879**

www.analesranm.es

VERSIÓN IMPRESA



VERSIÓN DIGITAL



ORIGINAL

LA FORMACIÓN EN VACUNOLOGÍA DE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA ESPAÑOLES

TRAINING IN VACCINOLOGY OF SPANISH MEDICAL STUDENTS

José Tuells¹; Cecilia Magdalena Egoavil²; Enrique Hoz Tuells³; Olivia Lebrero Catalá⁴; Candela Lebrero Catalá⁵; Emilia Montagud⁶

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Alicante. Cátedra Balmis de Vacunología UA-ASISA. Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (Fundación ISABIAL), Alicante.

² Unidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (Fundación ISABIAL), Alicante.

³ Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

⁴ Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

⁵ Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

⁶ Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante.

Palabras clave:

Vacunas;
Estudiantes de medicina;
Formación;
Conocimientos;
Universidad de Murcia;
Universidad de La Laguna;
Universidad Católica de
San Antonio de Murcia.

Keywords:

Vaccines;
Medical students;
Training;
Knowledge;
Universidad de Murcia;
Universidad de La Laguna;
Universidad Católica de
San Antonio de Murcia.

Resumen

El objetivo del estudio fue explorar los conocimientos y actitudes de los estudiantes de medicina españoles sobre las vacunas, sus fuentes de información, la formación recibida durante sus estudios y sus expectativas sobre futuras actividades formativas de postgrado.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal en tres universidades españolas entre el 1 febrero al 31 mayo de 2019, mediante una encuesta autoadministrada de 55 preguntas: cuestionario sociodemográfico basal, conocimientos sobre vacunación, vacunas necesarias en personal sanitario, fuentes de información y opinión sobre la docencia recibida en vacunología. La escala tuvo un nivel alfa de Cronbach de 0,767. Se obtuvo un 67,2% (1821/2709) de tasa de contacto, 52,2% (951/1821) de respuesta y una elegibilidad del 93,2% (887/951). La edad media fue de 21,7 $\pm$ 3,6 años, de ellos 67,9% (646/1821) mujeres. La puntuación media para el conocimiento fue 44,6 (DE 4,3), con buena proporción de respuestas correctas y con diferencias significativas entre estudiantes de primer y segundo ciclo, además de diferencias por género en dos afirmaciones: las vacunas son efectivas y la vacunación debe ser obligatoria para lograr una cobertura universal. Un 34,98% (332/949) no conocía el calendario vacunal. La puntuación media de actitudes fue 36,7 (DE 4,1). Las principales fuentes de información sobre vacunas provenían del entorno académico y la familia/Internet y 87,7% (828/951) declararon solo ≤ 3 cursos relacionados con la vacunación. El 80,1% (461/951) opinaba que los médicos debían ser los profesionales mejor formados en vacunación. Un 51,2% creía que las universidades deben ser la institución central para formar en vacunas durante el postgrado, frente a 25,2% colegios profesionales, 16,4% las sociedades científicas y sólo un 5,4% la industria farmacéutica. La deficitaria formación en vacunología de los estudiantes de medicina españoles debe mejorarse desde las instituciones académicas y los colegios profesionales, tanto en pregrado como en postgrado.

Abstract

The objective of the study was to explore the knowledge and attitudes of Spanish medical students about vaccines, their sources of information, the training received during their studies and their future expectations about postgraduate training activities.

A descriptive cross-sectional study was carried out in three Spanish universities between February 1 and May 31, 2019, through a self-administered survey of 55 questions: baseline sociodemographic questionnaire, knowledge about vaccination, necessary vaccines in health personnel, sources of information and opinion on the teaching received in vaccinology. The scale had a Cronbach's alpha level of 0.767. There was a 67.2% (1821/2709) contact rate, a 52.2% (951/1821) response rate, and an eligibility of 93.2% (887/951). The mean age was 21.7 $\pm$ 3.6 years, of which 67.9% (646/1821) were women. The mean score for knowledge was 44.6 (SD 4.3), with a good proportion of correct answers and with significant differences between first and second cycle students, in addition to differences by gender

Autor para la correspondencia

José Tuells

Dpto de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Alicante.

Carretera San Vicente del Raspeig s/n. 03690 · Alicante

Tlf.: +34 96 590 38 38 | E-Mail: tuells@ua.es

in two statements: vaccines are effective and vaccination must be mandatory to achieve universal coverage. 34.98% (332/949) did not know the vaccination schedule. The mean attitude score was 36.7 (SD 4.1). The main sources of information on vaccines came from the academic environment and the family / internet and 87.7% (828/951) declared only ≤ 3 courses related to vaccination. 80.1% (461/951) believed that doctors should be the best trained professionals in vaccination. 51.2% believed that universities should be the central institution for training in vaccines during postgraduate studies, compared to 25.2% professional associations, 16.4% scientific societies and only 5.4% the pharmaceutical industry. The deficient training in vaccinology of Spanish medical students must be improved from academic institutions and professional associations, both undergraduate and graduate.

INTRODUCCIÓN

Aceptada como una de las medidas más eficaces en salud pública, la vacunación de enfermedades prevenibles (VPD) ha demostrado su enorme impacto en la reducción de la carga de enfermedad, especialmente entre la población infantil (1). La evolución de la vacunología, como campo de conocimiento en los dos últimos siglos, ha obtenido logros notables, incorporando novedades conceptuales y tecnológicas (2,3). Así se ha demostrado con el reciente desarrollo de distintas vacunas contra el SARS-CoV-2 para combatir la pandemia por COVID-19 (4,5). En apenas un año hemos asistido a un hito histórico en la historia de las vacunas por la capacidad tecnológica demostrada para conseguir vacunas eficaces, que ya han probado su efectividad.

Los estudiantes de ciencias de la salud, como futuros profesionales sanitarios, son susceptibles de ser inmunizados como colectivo de riesgo y además, deben actuar como promotores y consejeros para la inmunización de sus pacientes. Por todo ello, deberían recibir una formación específica sobre vacunas tanto durante sus estudios de pregrado como de posgrado.

Desde una perspectiva general, y respecto a los estudiantes de medicina en particular, la formación en vacunología se caracteriza por ser deficiente (6). La programación de los estudios de medicina dedica pocas horas o créditos al abordaje de esta temática, solo algunas asignaturas (i.e. pediatría, microbiología, medicina preventiva y salud pública) la tratan de forma puntual sin llegar a profundizar in extenso.

Durante los años 90' del siglo pasado se promocionó el conocimiento y aplicación de la vacuna contra la hepatitis B o la gripe en este colectivo por ser personas de riesgo durante las prácticas clínicas (7,8). Al final de la década se comenzaron a desarrollar proyectos que promocionaron la enseñanza sobre vacunas en las escuelas de medicina (TIME Project) (6).

A lo largo del siglo XXI la mayoría de estudios sobre vacunación dirigidos a estudiantes de medicina se han centrado en explorar sus conocimientos y actitudes hacia las vacunas en general (9-11), su seguridad (12) o vacunas específicas como las de hepatitis B (13), tétanos (14), gripe (15-18), virus

papiloma humano (HPV) (19-21). Otros estudios han explorado el status vacunal de los estudiantes comprobando su cobertura frente a hepatitis B (22) o gripe (23,24).

En línea con el objetivo de elaborar herramientas para ser utilizadas en los currícula de los estudios de medicina e incorporar la enseñanza de la vacunología, ha habido varios proyectos como: The Vaxed Project (25) o la amplia lista de países y cursos de vacunología reunidos en el ADVAC workshop en 2018 (26-28) entre los que se encuentra la Summer School del VACSATC-EU (29), además de las iniciativas llevadas a cabo por facultades de medicina en diferentes países (12,30-33).

El objetivo de este estudio ha sido explorar los conocimientos y actitudes de los estudiantes de medicina españoles sobre las vacunas, sus fuentes de información, la formación recibida durante sus estudios y sus expectativas futuras de recibir actividades formativas de puesta al día durante el postgrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y participantes

Se realizó un estudio descriptivo transversal en tres universidades españolas, la Universidad de Murcia (UMU), la Universidad Católica de San Antonio de Murcia (UCAM) y la Universidad de La Laguna (ULL). Se utilizó como instrumento un cuestionario diseñado ad hoc. Se invitó a participar a todos los estudiantes matriculados en cada facultad de medicina durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero y el 31 de mayo de 2019.

Los investigadores (EH-T, OL-C, CL-C) llevaron a cabo la recopilación de datos y explicaron el propósito del estudio a los estudiantes durante el transcurso de las clases regulares, tras lo que se proporcionó un cuestionario a los participantes para que lo cumplimentaran en 10 minutos. El cuestionario era anónimo, estandarizado y autoadministrado, la participación fue voluntaria y el estudio no contó con incentivos materiales ni monetarios.

Características del cuestionario

El desarrollo del cuestionario se basó en una revisión de la literatura (34-36), siendo aprobada su última versión por consenso del equipo de investigadores.

Estaba compuesto por 55 preguntas, algunas de ellas planteadas con respuestas múltiples y otras con una escala estilo Likert de 5 puntos. Su estructura estaba dividida en seis apartados: (i) Cuestionario sociodemográfico basal; (ii) Conocimientos sobre vacunación y actitudes hacia la vacunación (ítems 1-12 para conocimientos e ítems 13-21 para actitud); (iii) Conocimientos en relación a la vacunación del personal de salud; (iv) Fuentes de información (ítems 38 a 49); (v) Experiencia personal en vacunación (ítems 51-53) y (vi) Opinión sobre la docencia en vacunología (ítems 54-55).

Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo para definir las características de la muestra utilizando recuentos de frecuencia, porcentajes e intervalos de confianza (IC) del 95%. Las comparaciones se realizaron utilizando la prueba exacta de Fisher y las razones de ventaja (OR). Las variables continuas se resumieron utilizando medias e intervalos de confianza del 95% y se realizaron la prueba t de dos colas y ANOVA de una vía.

Establecimos grupos estadísticamente significativos, en las puntuaciones de las subescalas de conocimiento y actitud (Bueno: más que la media del grupo, Pobre: igual o menor que la media del grupo) para las variables categóricas seleccionadas: género, nivel de educación (Inferior = 1º-3º año, Superior = 4º-6º año), y mala experiencia. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS Statistics para Windows v20 (SPSS v20, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

El trabajo de campo se llevó en las tres universidades españolas mencionadas que, en el momento del estudio, tenían matriculados a un total de 2709 estudiantes de medicina (UCAM: 456, UMU:1361 y ULL:892). Propusimos a 1821 estudiantes que respondieran el cuestionario, de los que 951 cumplieron y eliminamos 64 por respuestas incompletas. Obtuvimos una tasa de contacto del 67,2% (1821/2709), una tasa de respuesta del 52,2% (951/1821) y una tasa de elegibilidad del 93,2% (887/951) (36). La edad media ($\pm$ DE) fue de $21,7 \pm 3,6$ años. El 67,9% (646/1821) de los encuestados fueron mujeres (relación hombre: mujer 0,47).

Participaron 26,5% de UCAM, 30,1% de UMU y 43,4% de ULL. Un total de 465 (48,9%) participantes eran estudiantes de primer ciclo (1º a 3º curso) y 486 (51,1%) eran estudiantes de segundo ciclo (4º a 6º curso). El 90,6% (862/951) eran españoles. Se encontraron diferencias estadísticas en edad y nivel de educación entre universidades (tabla 1).

Conocimientos y actitudes sobre la vacunación.

La puntuación media fue 44,6 (DE 4,3) para el conocimiento sobre vacunación. La tabla 2 muestra el análisis de conocimientos y actitudes para las variables.

Hubo una alta proporción de respuestas correctas en cada pregunta de conocimiento; al mismo tiempo, hubo una diferencia significativa entre los estudiantes de primer año y los más mayores en todas las preguntas. También se observaron diferencias por género en dos afirmaciones: las vacunas son efectivas y la vacunación debe ser obligatoria para lograr la cobertura universal.

Además, una alta proporción de estudiantes afirmó desconocer el calendario de vacunación de su región 34.98% (332/949) (tabla 3).

En la tabla 4, se proporciona una descripción general de las puntuaciones en las actitudes. La puntuación media fue de 36,7 (DE 4,1), lo que indica actitudes positivas entre los estudiantes de medicina hacia la vacunación.

La figura 1 muestra los conocimientos sobre las vacunas necesarias para los profesionales de la salud.

Experiencia personal sobre vacunación, fuentes de información y opinión sobre la docencia

Respecto a la experiencia personal sobre vacunación en la universidad, el 34,7% (330/951) conocía los servicios universitarios de vacunas y solo el 15,4% (146/951) los utilizaba.

Las principales fuentes de información sobre vacunas provenían del entorno académico y la familia/Internet, tal como se muestra en la figura 2 y el 87,7% (828/951) declararon haber recibido solo en tres o menos asignaturas contenidos relacionados con las vacunas (tabla 2).

El estudiante de medicina cree que los médicos deberían estar mejor formados en vacunación 80,1% (461/951) que las enfermeras 19,9% (198/951).

Además, un 51,2% opinaba que la institución más relevante para impartir la formación sobre vacunas debería ser la universidad, seguida de los colegios profesionales (25,2%) y las sociedades científicas (16,4%). Solo el 5,4% mencionaba que la industria farmacéutica debería estar implicada en formar vacunólogos (figura 3).

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la muestra				
Universidad	UCAM	ULL	UMU	
	N(%)	N(%)	N(%)	p-value
	252(26,5)	413(43,4)	286(30,1)	
Sexo				
Masculino	73(29)	131(31,7)	101(35,3)	NS
Femenino	179(71)	282(68,3)	185(64,7)	
Estado Civil				
Soltero/a	237(94)	400(96,9)	274(95,8)	NS
Casado/a	15(6)	13(3,1)	12(4,2)	
Número de hijos/as (n=909)				
Ninguno	252(100)	373(90,3)	276(96,5)	NS
Uno/a o más	0(0)	5(1,3)	3(1,1)	
Nacionalidad (n=883)				
España	247(98,4)	355(97)	260(97,7)	NS
Otros	4(1,6)	11(3)	6(2,3)	
Años académicos				
Primer ciclo (1º-3º)	131(52)	173(41,9)	161(56,3)	<0,001
Segundo ciclo (4º-6º)	121(48)	240(58,1)	125(43,7)	
Conoce de primera mano efectos adversos de alguna vacuna				
Si	64(25,4)	69(16,7)	64(22,4)	0,19
No	188(74,6)	344(83,3)	222(77,6)	
Edad				
Media (años) (DE)	21,6(2,4)	22,2(4,2)	21,2(3,5)	<0,002
Rango	18-30	18-71	18-50	

NS = No significativo; UCAM= Universidad Católica San Antonio de Murcia, ULL= Universidad de La Laguna; UMU= Universidad de Murcia.

Tabla 2. Asociación entre características demográficas y poblacionales con puntajes de actitud y conocimiento						
Conocimiento			Actitud			
	Bajo N(%)	Alto N(%)	P	N(%)	N(%)	P
Sexo						
Hombre	38(12,7)	262(87,3)	NS	45(15,2)	252(84,8)	NS
Mujer	99(16,2)	514(83,8)		87(13,9)	538(86,1)	
Años académicos						
Primer ciclo (1º-3º)	114(25,9)	326(74,1)	<0,01	91(20,3)	357(79,7)	<0,01
Segundo ciclo(4º-6º)	23(4,9)	450(95,1)		41(8,6)	433(91,4)	
Estado Civil						
Soltero/a	129(14,7)	747(85,3)	NS	126(14,2)	760(85,8)	NS
Casado/a	8(21,6)	29(78,4)		6(16,7)	30(83,3)	
Número de hijos/as						
Ninguno	129(14,9)	739(85,1)	NS	123(14)	755(86)	NS
Uno o más	8(17,8)	37(82,2)		9(20,5)	35(79,5)	
Conoce de primera mano efectos adversos de alguna vacuna						
Sí	35(18,8)	151(81,2)	NS	28(14,9)	160(85,1)	NS
No	102(14)	625(81,2)		104(14,2)	630(85,8)	
Número de asignaturas relacionadas con el tema						
Menos de 3	131(16,5)	662(83,5)	0,001	124(15,4)	680(84,6)	0,012
Más de 3	6(5)	114(95)		8(6,8)	110(93,2)	

Tabla 3. Distribución de la puntuación del cuestionario de conocimientos sobre vacunas.						
	Genero			Curso académico		
	Hombres N(%)	Mujeres N(%)	p	Primer ciclo N(%)	Segundo ciclo N(%)	p
Item 1. Las vacunas sirven para prevenir enfermedades (n=951)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	0(0)		0(0)	1(0,2)	
En desacuerdo	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	2(0,7)	3(0,5)	NS	5(1,1)	0(0)	<0,001
De acuerdo	32(10,5)	70(10,8)		75(16,1)	27(5,6)	
Muy de acuerdo	270(88,5)	573(88,7)		385(82,8)	458(94,2)	
Item 2. Las vacunas son seguras (n=949)						
Muy en desacuerdo	2(0,7)	1(0,2)		2(0,4)	1(0,2)	
En desacuerdo	2(0,7)	4(0,6)		3(0,6)	3(0,6)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	18(5,9)	54(8,4)	NS	50(10,8)	22(4,5)	<0,001
De acuerdo	111(36,5)	271(42)		231(49,9)	151(31,1)	
Muy de acuerdo	171(56,3)	315(48,8)		177(38,2)	309(63,6)	
Item 3. Las vacunas han conseguido erradicar enfermedades (n=948)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	1(0,2)		1(0,2)	1(0,2)	
En desacuerdo	5(1,6)	2(0,3)		7(1,5)	0(0)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	6(2)	16(2,5)	NS	17(3,7)	5(1)	<0,001
De acuerdo	43(14,1)	102(15,8)		109(23,6)	36(7,4)	
Muy de acuerdo	249(81,9)	523(81,2)		328(71)	444(91,4)	
Item 4. Las vacunas son efectivas (n=949)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	0(0)		0(0)	1(0,2)	
En desacuerdo	1(0,3)	1(0,2)		2(0,4)	0(0)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7(2,3)	24(3,7)	0,047	21(4,5)	10(2,1)	<0,001
De acuerdo	84(27,5)	226(35,1)		202(43,6)	108(22,2)	
Muy de acuerdo	212(69,5)	393(61)		238(51,4)	367(75,5)	
Item 5. Vacunar a un niño supone un beneficio para su salud (n=950)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	0(0)		0(0)	1(0,2)	
En desacuerdo	0(0)	2(0,3)		1(0,2)	1(0,2)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	7(2,3)	13(2)	NS	15(3,2)	5(1)	<0,001
De acuerdo	38(12,5)	113(17,5)		119(25,6)	32(6,6)	
Muy de acuerdo	259(84,9)	517(80,2)		329(70,9)	447(92)	
Ítem 6. Vacunar a un niño es un beneficio para su medio ambiente (n = 943)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	2(0,3)		2(0,4)	1(0,2)	
En desacuerdo	3(1)	5(0,8)		6(1,3)	2(0,4)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	13(4,3)	27(4,2)	NS	32(7)	8(1,7)	<0,001
De acuerdo	35(11,5)	103(16,1)		105(22,8)	33(6,8)	

Muy de acuerdo	252(82,9)	502(78,6)		315(68,5)	439(90,9)	
Item 7. Conozco el calendario vacunal de mi comunidad autónoma (n=949)						
Muy en desacuerdo	66(21,6)	94(14,6)		129(27,8)	31(6,4)	
En desacuerdo	49(16,1)	123(19,1)		111(23,9)	61(12,6)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	74(24,3)	161(25)	NS	120(25,9)	115(23,7)	<0,001
De acuerdo	72(23,6)	156(24,2)		78(16,8)	150(30,9)	
Muy de acuerdo	44(14,4)	110(17,1)		26(5,6)	128(26,4)	
Item 8. Es importante que los/las estudiantes de ciencias de la salud se vacunen para evitar la transmisión de enfermedades infectocontagiosas durante sus prácticas clínicas (n=949)						
Muy en desacuerdo	3(1)	3(0,5)		3(0,6)	3(0,6)	
En desacuerdo	5(1,6)	10(1,6)		12(2,6)	3(0,6)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	14(4,6)	52(8,1)	NS	50(10,8)	16(3,3)	<0,001
De acuerdo	79(25,9)	162(25,2)		116(25)	125(25,8)	
Muy de acuerdo	204(66,9)	417(64,8)		283(61)	338(69,7)	
Item 9. Las vacunas son causantes de enfermedades como el autismo o la esclerosis múltiple (n=945)						
Muy en desacuerdo	151(49,7)	301(47)		173(37,4)	279(57,8)	
En desacuerdo	64(21,1)	142(22,2)		103(22,3)	103(21,3)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	62(20,4)	154(24)	NS	146(31,6)	70(14,5)	<0,001
De acuerdo	19(6,3)	28(4,4)		29(6,3)	18(3,7)	
Muy de acuerdo	8(2,6)	16(2,5)		11(2,4)	13(2,7)	
Item 10. Las vacunas están contraindicadas en embarazadas (n=939)						
Muy en desacuerdo	40(13,2)	102(16)		40(8,7)	102(21,2)	
En desacuerdo	62(20,5)	113(17,8)		77(16,8)	98(20,4)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	148(48,8)	319(50,2)	NS	247(53,9)	220(45,7)	<0,001
De acuerdo	42(13,9)	64(10,1)		65(14,2)	41(8,5)	
Muy de acuerdo	11(3,6)	38(6)		29(6,3)	20(4,2)	
Item 11. La formación que he recibido sobre vacunas en la carrera es suficiente (n=946)						
Muy en desacuerdo	41(13,4)	108(16,8)		115(24,9)	34(7)	
En desacuerdo	74(24,3)	151(23,6)		123(26,6)	102(21,1)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	78(25,6)	178(27,8)	NS	142(30,7)	114(23,6)	<0,001
De acuerdo	87(28,5)	158(24,6)		64(13,9)	181(37,4)	
Muy de acuerdo	25(8,2)	46(7,2)		18(3,9)	53(11)	
Item 12. La vacunación debe ser obligatoria para conseguir una cobertura universal (n=941)						
Muy en desacuerdo	11(3,6)	14(2,2)		7(1,5)	18(3,7)	
En desacuerdo	15(4,9)	39(6,1)		26(5,7)	28(5,8)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	41(13,5)	132(20,7)	0,004	96(20,9)	77(16)	0,004
De acuerdo	90(29,6)	215(33,8)		164(35,7)	141(29,3)	
Muy de acuerdo	147(48,4)	237(37,2)		166(36,2)	218(45,2)	

Tabla 4. Actitud hacia las vacunas						
	Genero			Curso académico		
	Hombres N(%)	Mujeres N(%)	p	Primeros años N(%)	Últimos años N(%)	p
Item 13. La información que recibe la población general sobre vacunas es adecuada (n=948)						
Muy en desacuerdo	47(15,5)	102(15,8)		75(16,1)	74(15,3)	
En desacuerdo	125(41,1)	274(42,5)		199(42,8)	200(41,4)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	85(28)	170(26,4)	NS	118(25,4)	137(28,4)	NS
De acuerdo	36(11,8)	75(11,6)		60(12,9)	51(10,6)	
Muy de acuerdo	11(3,6)	23(3,6)		13(2,8)	21(4,3)	
Item 14. Los profesionales de los centros sanitarios deben vacunarse (n=944)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	1(0,2)		1(0,2)	1(0,2)	
En desacuerdo	3(1)	6(0,9)		6(1,3)	3(0,6)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	14(4,6)	37(5,8)	NS	35(7,6)	16(3,3)	<0,001
De acuerdo	74(24,3)	158(24,7)		132(28,6)	100(20,7)	
Muy de acuerdo	213(69,8)	437(68,4)		287(62,3)	363(75,2)	
Item 15. Recomendaré a mis pacientes todas las vacunas para las que tengan indicación (n=945)						
Muy en desacuerdo	1(0,3)	1(0,2)		1(0,2)	1(0,2)	
En desacuerdo	1(0,3)	1(0,2)		1(0,2)	1(0,2)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	8(2,6)	18(2,8)	NS	24(5,2)	2(0,4)	<0,001
De acuerdo	49(16,1)	111(17,3)		101(21,9)	59(12,2)	
Muy de acuerdo	245(80,6)	510(79,6)		334(72,5)	421(87)	
Item 16. Mi opinión respecto a las vacunas es en general favorable (n=946)						
Muy en desacuerdo	2(0,7)	1(0,2)		1(0,2)	2(0,4)	
En desacuerdo	1(0,3)	2(0,3)		2(0,4)	1(0,2)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	8(2,6)	19(3)	NS	23(5)	4(0,8)	<0,001
De acuerdo	53(17,4)	132(20,6)		123(26,7)	62(12,8)	
Muy de acuerdo	240(78,9)	488(76)		312(67,7)	416(85,8)	
Item 17. Creo que mi plan de estudios debería dedicar más horas lectivas a las vacunas (n=947)						
Muy en desacuerdo	7(2,3)	19(3)		6(1,3)	20(4,1)	

En desacuerdo	32(10,5)	54(8,4)		28(6,1)	58(12)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	107(35,1)	220(34,3)	NS	192(41,6)	135(27,8)	<0,001
De acuerdo	110(36,1)	257(40)		174(37,7)	193(39,8)	
Muy de acuerdo	49(16,1)	92(14,3)		62(13,4)	79(16,3)	
Item 18. Los hombres deben vacunarse contra el VPH (n=941)						
Muy en desacuerdo	22(7,3)	34(5,3)		29(6,3)	27(5,6)	
En desacuerdo	22(7,3)	35(5,5)		23(5)	34(7)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	57(18,9)	121(18,8)	NS	108(23,6)	70(14,5)	0,006
De acuerdo	90(29,8)	184(28,7)		130(28,4)	144(29,8)	
Muy de acuerdo	111(36,8)	265(41,3)		168(36,7)	208(43,1)	
Item 19. Los/las estudiantes de ciencias de la salud deben vacunarse contra la GRIPE ((n=946)						
Muy en desacuerdo	10(3,3)	15(2,3)		20(4,3)	5(1)	
En desacuerdo	13(4,3)	22(3,4)		23(5)	12(2,5)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38(12,5)	117(18,2)	0,027	109(23,6)	46(9,5)	<0,001
De acuerdo	87(28,5)	134(20,9)		111(24)	110(22,7)	
Muy de acuerdo	157(51,5)	353(55)		199(43,1)	311(64,3)	
Item 20. Los/las estudiantes de ciencias de la salud deben vacunarse contra la HEPATITIS B (n=943)						
Muy en desacuerdo	4(1,3)	4(0,6)		3(0,7)	5(1)	
En desacuerdo	7(2,3)	10(1,6)		7(1,5)	10(2,1)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38(12,5)	99(15,5)	0,02	76(16,5)	61(12,6)	<0,001
De acuerdo	89(29,2)	131(20,5)		132(28,7)	88(18,2)	
Muy de acuerdo	166(54,4)	395(61,8)		242(52,6)	319(66)	
Item 21. La vacuna contra el meningococo b (Bexsero® / Trumenba®) debe ser incluida en el calendario vacunal (n=940)						
Muy en desacuerdo	6(2)	8(1,3)		5(1,1)	9(1,9)	
En desacuerdo	7(2,3)	20(3,1)		7(1,5)	20(4,1)	
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	96(31,9)	180(28,2)	NS	189(41,3)	87(18)	<0,001
De acuerdo	74(24,6)	168(26,3)		110(24)	132(27,4)	
Muy de acuerdo	118(39,2)	263(41,2)		147(32,1)	234(48,5)	

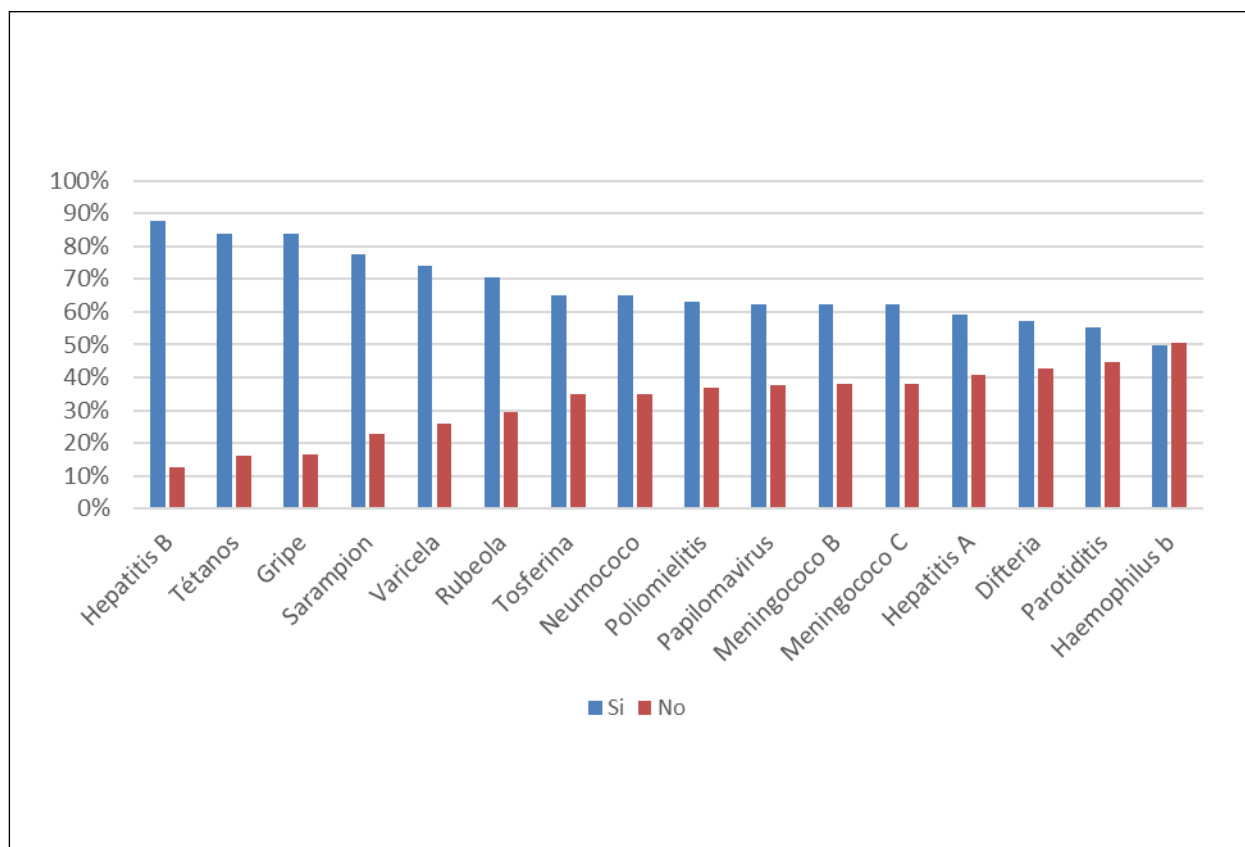


Figura 1. Conocimiento sobre las vacunas que son necesarias para los profesionales sanitarios.

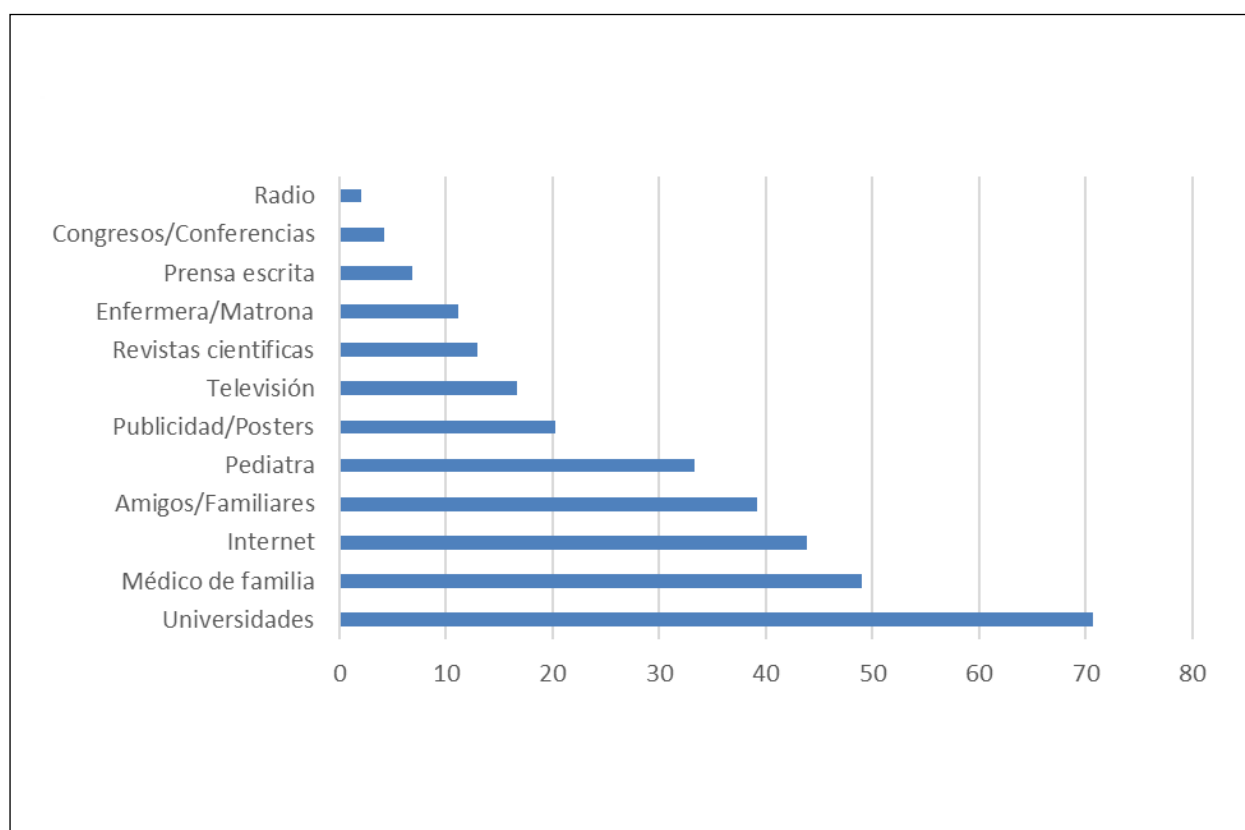


Figura 2. Principales fuentes de información sobre vacunación de los estudiantes de medicina de las tres universidades.

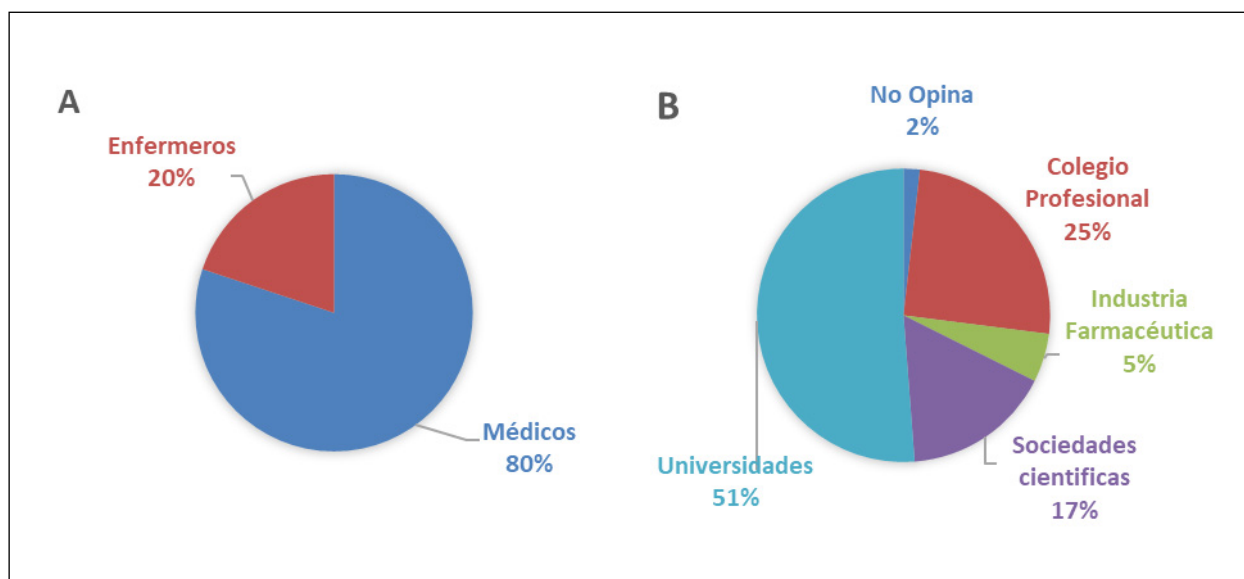


Figura 3. Opinión sobre la docencia y formación. A: Profesional que debe recibir mayor formación en Vacunas. B: Rol de las instituciones en la formación en vacunas de los profesionales sanitarios.

DISCUSIÓN

Este estudio transversal tuvo como objetivo identificar las variables cognitivas y actitudes de los estudiantes de medicina españoles sobre las vacunas, sus fuentes de información, la formación recibida durante sus estudios y las expectativas de actividades formativas de post grado. Hemos identificado muy pocos estudios que se centraran exclusivamente en estudiantes de medicina enfocados a explorar los conocimientos y actitudes hacia las vacunas y, además, estaban orientados hacia vacunas específicas (13-21). En 2018, Lambert y Podda (26) resaltaron la necesidad de prestar especial atención a incluir en los planes de estudios temas que ayuden al desarrollo de vacunas en todos sus procesos.

Se realizó en tres universidades españolas con características demográficas comparables que pueden reflejar las características de la población de estudiantes de medicina, con una media de 21 años de edad pero con un marcado predominio de mujeres y mayoritariamente sin pareja y sin hijos.

Los estudiantes de medicina encuestados presentan un nivel adecuado de conocimientos sobre la vacunación, fuertemente relacionados con los años de estudio, los estudiantes superiores al tercer curso obtuvieron diferencias significativas en todas las preguntas de conocimiento respecto a los preclínicos, pero sin llegar a ser excelente, como se esperaría para este grupo de futuros profesionales. Algunos estudios encontraron que los estudiantes de medicina clínica superior son más propensos a vacunarse que los estudiantes preclínico (17,18,23), lo que anima a pensar que una formación adecuada y bien estructurada mejoraría las coberturas vacunales en esta población. En la misma línea, encontramos que el conocimiento fue mayor en aquellos que han recibido más de una materia o curso que incluya temas de vacunación.

Los estudiantes encuestados tienen convicción sobre la utilidad de las vacunas como buen método preventivo de enfermedades y de la importancia de la vacunación en la infancia, aunque se aprecia algún grado de duda en relación a la seguridad y eficacia, y pocos realmente conocen el calendario vacunal. Este último aspecto puede estar relacionado con la existencia en España de diferentes calendarios de vacunación según cada comunidad autónoma lo que dificulta la enseñanza y la asimilación de tal conocimiento.

Como estudiantes de medicina se reconocen como sujetos de vacunación para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas durante sus prácticas clínicas, y encontramos diferencias significativas por género en apoyar la vacunación obligatoria para lograr la cobertura universal. En este sentido, en el estudio de las actitudes encontramos la misma diferencia por género en cuanto a inmunización contra gripe y hepatitis B. Los estudiantes están más convencidos de la importancia de la vacunación en el trabajador de salud. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Hernández-García, 2014 (15) sobre la mayor intención de vacunación contra la gripe en estudiantes de medicina españoles.

Llama la atención que la gran mayoría percibe que la educación recibida sobre vacunas es insuficiente y tienen dudas en diversas áreas del conocimiento, cerca de la mitad de los encuestados muestra desconocimiento respecto a la vacunación en embarazadas y no tiene una posición firme respecto a la seguridad de las vacunas. Nuestros hallazgos refuerzan la idea de que una formación continua podría mejorar los conocimientos y evitar las dudas de los estudiantes frente a la vacunación, que luego se podrían trasladar a sus pacientes y a la población en general (26).

En relación a las actitudes, los encuestados manifiestan una buena aceptación de las vacunas, principalmente en el grupo femenino, aunque puede ser mejorable. La mayoría de los estudiantes consideran que la población general recibe información inadecuada y recomendarían la vacunación a sus futuros pacientes. Asimismo consideran que todo el personal sanitario debería vacunarse contra la gripe y hepatitis B, pero muestran ciertas dudas respecto a la vacunación contra el meningococo.

Nuestros estudiantes de medicina son conscientes de la falta de formación en vacunación y creen que son los médicos (80.1%) y no los enfermeros ni farmacéuticos quienes deberían recibir mejor formación en vacunas, y a su vez, que las universidades debería encargarse de este rol, reclamando más horas en su plan de estudios. Esto se refleja en la situación mejorable del conocimiento de la vacunación en los trabajadores de la salud, casi el 24% (229/951) de los participantes mostró puntuaciones bajas (menos de diez respuestas correctas), y solo el 34,6% (329/951) alcanzó una buena puntuación y obtuvo más de 14 respuestas correctas. Los estudiantes mayores demostraron mayor conocimiento que los estudiantes de primer año, sin llegar a ser excelente.

Siendo que la vacunación es una de las principales formas de prevención de enfermedades y de reducción de mortalidad, ampliamente demostrada en la actual pandemia, sus conceptos, métodos, aplicaciones así como las formas de evaluación y limitaciones debería estar bien cimentada entre los profesionales de salud, debería ser un conocimiento globalizado y no tratarse como un conocimiento circunscrito a especialistas. La actual pandemia requiere que el personal sanitario tenga las herramientas adecuadas para resolver las dudas y temores de la población general frente a la vacunación, en todos los niveles de conocimiento.

CONCLUSIONES

La formación en vacunación entre los estudiantes encuestados es mejorable, sería necesaria una mayor inversión de tiempo o créditos académicos para una mejor asimilación de los conceptos y prácticas en vacunación. Además, hemos observado que son los propios estudiantes de medicina los que reclaman una mayor dedicación al estudio de las vacunas, incidiendo en que debe ser la universidad la institución que proporcione esta formación tanto en pregrado como durante el postgrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ* 2008; 86:140–146. doi:10.2471/BLT.07.040089
2. Plotkin S. The history of vaccination against cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204:247–254. doi:10.1007/s00430-015-0388-z
3. Tuells J. Vaccinology: The name, the concept, the adjectives. *Vaccine* 2012; 30:5491–5495. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.059
4. Desmond A, Offit PA. On the Shoulders of Giants — From Jenner's Cowpox to mRNA Covid Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 384:1081–1083. doi:10.1056/nejmp2034334
5. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21:83–100. doi:10.1038/s41577-020-00479-7
6. Zimmerman RK, Janosky JE, Wald ER, et al. Development and multicenter evaluation of multistation clinical teaching scenarios on immunization: The ATPM-CDC Teaching Immunization for Medical Education (TIME) Project. *Am J Prev Med* 1997; 13:78–83. doi:10.1016/s0749-3797(18)30202-2
7. Oates BC, Sidebottom AJ, Maxwell SRJ. Efficacy of hepatitis B vaccination: Knowledge among clinical medical students. *Br Med J* 1993; 307:301. doi:10.1136/bmj.307.6899.301
8. Ohrt CK, McKinney WP. Achieving Compliance With Influenza Immunization of Medical House Staff and Students: A Randomized Controlled Trial. *JAMA J Am Med Assoc* 1992; 267:1377–1380. doi:10.1001/jama.1992.03480100083036
9. Dybsand LL, Hall KJ, Carson PJ. Immunization attitudes, opinions, and knowledge of healthcare professional students at two Midwestern universities in the United States. *BMC Med Educ* 2019; 19: doi:10.1186/s12909-019-1678-8
10. Wang L, Zhang X, Zhang Q, Zhang S. Understanding medical students' practices and perceptions towards vaccination in China: A qualitative study in a medical university. *Vaccine* 2019; 37:3369–3378. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.053
11. La Fauci V, Squeri R, Genovese C, et al. An observational study of university students of healthcare area: Knowledge, attitudes and behaviour towards vaccinations. *Clin Ter* 2019; 170:E448–E453. doi:10.7417/CT.2019.2174
12. Rath B, Muhlans S, Gaedicke G. Teaching Vaccine Safety Communication to Medical Students and Health Professionals. *Curr Drug Saf* 2015; 10:23–26. doi:10.2174/157488631001150407104537
13. Chhabra P, Grover VL, Agrawal K. Do our medical students have enough knowledge of hepatitis B? A Delhi based study. *J Commun Dis* 2002; 34:221–225.
14. Mellon G, Rigal L, Partouche H, et al. Vaccine knowledge in students in Paris, France, and surrounding regions. *Can J Infect Dis Med Microbiol. J Can des Mal Infect la Microbiol medicale* 2014; 25:141–6. doi:10.1155/2014/102747
15. Hernández-García IG-CRG-JM. Intención de los estudiantes de medicina de vacunarse contra la gripe en su futuro ejercicio profesional. *Rev Esp Salud Pública* 2014; 88:407–418.
16. Ghandora H, Halperin DM, Isenor JE, et al. Knowledge, attitudes, behaviours, and beliefs of healthcare provider students regarding mandatory influenza vaccination. *Hum Vaccines Immunother* 2019; 15:700–709. doi:10.1080/21645515.2018.1543523

17. Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: Drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine* 2012; 30:1143–1148. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.021
18. Lehmann BA, Ruiter RAC, Wicker S, Chapman G, Kok G. Medical students' attitude towards influenza vaccination. *BMC Infect Dis* 2015; 15: doi:10.1186/s12879-015-0929-5
19. Caballero-Pérez P, Tuells J, Rementería J, Nolasco A, Navarro-López V, Aristegui J. Aceptabilidad de la vacuna contra el VPH en estudiantes universitarios españoles durante la etapa pre-vacunal: Un estudio transversal. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28:21–28.
20. Jeannot E, Viviano M, Follonier MC, et al. Human papillomavirus infection and vaccination: Knowledge, attitude and perception among undergraduate men and women healthcare university students in switzerland. *Vaccines* 2019; 7: doi:10.3390/vaccines7040130
21. Gerend MA, Murdock C, Grove K. An intervention for increasing HPV vaccination on a university campus. *Vaccine* 2020; 38:725–729. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.028
22. Okeke EN, Ladep NG, Agaba EI, Malu AO. Hepatitis B vaccination status and needle stick injuries among medical students in a Nigerian university. *Niger J Med* 2008; 17:330–332. doi:10.4314/njm.v17i3.37404
23. Mavros MN, Mitsikostas PK, Kontopidis IG, Morris DN, Dimopoulos G, Falagas ME. H1N1v influenza vaccine in Greek medical students. *Eur J Public Health* 2011; 21:329–332. doi:10.1093/eurpub/ckq109
24. Baldoli A, Michon J, Verdon R, Fournier A. Vaccination perception and coverage among healthcare students in France in 2019. *BMC Med Educ* 2020; 20:508. doi:10.1186/s12909-020-02426-5
25. Pelly LP, Pierrynowski MacDougall DM, Halperin BA, et al. THE VAXED PROJECT: An assessment of immunization education in Canadian health professional programs. *BMC Med Educ* 2010; 10: doi:10.1186/1472-6920-10-86
26. Lambert P-H, Podda A. Education in Vaccinology: An Important Tool for Strengthening Global Health. *Front Immunol* 2018; 9:1134. doi:10.3389/fimmu.2018.01134
27. Duclos P, Martinez L, MacDonald N, Asturias E, Nohynek H, Lambert PH. Global vaccinology training: Report from an ADVAC workshop. in *Vaccine*, Elsevier Ltd 2019; 2871–2881. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.062
28. Asturias EJ, Duclos P, MacDonald NE, Nohynek H, Lambert PH. Advanced vaccinology education: Landscaping its growth and global footprint. *Vaccine* 2020; 38:4664–4670. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.038
29. Vorsters A, Tack S, Hendrickx G, et al. A summer school on vaccinology: Responding to identified gaps in pre-service immunisation training of future health care workers. in *Vaccine* 2019; 2053–2059. doi:10.1016/j.vaccine.2009.12.033
30. Fernández-Prada M, Ramos-Martín P, Madroñal-Menéndez J, Martínez-Ortega C, González-Cabrera J. Design and Validation of a Questionnaire on Vaccination in Students of Health Sciences, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2016; 90:e1–e10.
31. Mizuta AH, De Menezes Succi G, Montalli VAM, De Menezes Succi RC. Perceptions on the importance of vaccination and vaccine refusal in a medical school. *Rev Paul Pediatr* 2019; 37:34–40. doi:10.1590/1984-0462/2019;37;1;00008
32. Vyas D, Galal SM, Rogan EL, Boyce EG. Training Students to Address Vaccine Hesitancy and/or Refusal. *Am J Pharm Educ* 2018; 82:6338. doi:10.5688/ajpe6338
33. Bechini A, Moscadelli A, Sartor G, et al. Impact assessment of an educational course on vaccinations in a population of medical students. *J Prev Med Hyg* 2019; 60: E171–E177. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1201
34. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* 2014; 32:2150–2159. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.081
35. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine* 2015; 33:4165–4175. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.037
36. The American Association for Public Opinion Research. Final Dispositions of Case Codes and Outcome Rates for Surveys. 9th edition. 2016; Available at: https://www.aapor.org/AA-POR_Main/media/publications/Standard-Definitions20169theditionfinal.pdf [Accessed June 17, 2020]

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.

AGRADECIMIENTOS

A los estudiantes de medicina de las tres universidades que participaron en el estudio.

Si desea citar nuestro artículo:

Tuells J, Egoavil CM, Hoz Tuells E, Lebrero Catalá O, Lebrero Catalá C, Montagud E. La formación en vacunología de los estudiantes de medicina españoles. *An RANM*. 2021;138(03): 257–269. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.org04

TRATAMIENTO ACTUAL DE LESIONES TRAUMÁTICAS DE PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS PERIFÉRICOS

CURRENT TREATMENT OF TRAUMATIC BRACHIAL PLEXUS AND PERIPHERAL NERVE INJURIES

Elena Armas¹; Elisa Sanz²; Juan José Jover³; María Fernanda Alarcón⁴; Sonia Martín⁵; Lara Cristóbal¹; Andrés A. Maldonado^{1,6}

¹ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario de Getafe.

² Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario de Getafe.

³ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Getafe.

⁴ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Rehabilitación, Hospital Universitario de Getafe.

⁵ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de Getafe.

⁶ Servicio de Cirugía Plástica, BG Trauma Center Frankfurt am Main, Academic Hospital of the Goethe University Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany

Palabras clave:

Nervio periférico;
Plexo braquial;
Cirugía
reconstructiva;
Lesiones nerviosas.

Keywords:

Peripheral nerve;
Brachial plexus;
Reconstructive
Surgery;
Nerve injuries.

Resumen

Las lesiones de nervio periférico y plexo braquial son complejas y suponen un gran deterioro funcional. El diagnóstico precoz y la exploración y reconstrucción quirúrgica son fundamentales en casos seleccionados, ya que la atrofia muscular generada por la denervación del músculo limita los tratamientos quirúrgicos que se pueden realizar una vez sobrepasado un determinado plazo temporal.

Las pruebas radiológicas y neurofisiológicas son cruciales para un correcto diagnóstico y seguimiento de las lesiones, y la rehabilitación es esencial para una correcta evolución postquirúrgica. Las opciones quirúrgicas incluyen la reparación primaria, reparación con injertos nerviosos, transferencias nerviosas, transferencias de músculo libre funcional y transferencias tendinosas, teniendo que adecuar a la clínica y tiempo de evolución del paciente la técnica quirúrgica a realizar. Una vez se produce la atrofia muscular, la reparación nerviosa y las transferencias nerviosas no conseguirán un buen resultado funcional. Debido a la complejidad de estas lesiones y la necesidad de diferentes especialistas, estos pacientes deben ser tratados en unidades multidisciplinarias para conseguir el mejor resultado posible.

Abstract

Brachial plexus and peripheral nerve injuries are complex and suppose a great functional deficit. An early diagnostic and surgical exploration and reconstruction is essential in some cases. Muscular atrophy generated by the chronic denervation limits surgical treatments that can not be performed once overcoming a specific time frame.

Radiologic and neurophysiological tests are essential to perform a correct diagnostic and follow-up of these injuries, and rehabilitation is crucial to achieve a good postsurgical outcome. Surgical treatments include primary nerve repair, repair with nerve grafts, nerve transfers, free functional muscle transfers and tendon transfers. Each technique should be adequate to the clinic and evolution time of the injury. Once muscle atrophy is established, nerve repair and nerve transfers do not achieve a good functional result. Due to the high complexity of these injuries and the need for different medical specialists, these patients must be treated in multidisciplinary units to achieve the best possible result.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones del plexo braquial y nervio periférico se manifiestan como pérdida de función motora, pérdida de sensibilidad e incluso dolor neuropático. Estas lesiones pueden requerir largos periodos de

recuperación, además de dejar secuelas temporales o permanentes que pueden ser limitantes para la vida diaria de las personas, afectando a su calidad de vida. En Europa, se estima una incidencia de 300.000 casos nuevos por año (1). El perfil de paciente es joven (edad media 29 años) y varón (75%)(2,3).

Autor para la correspondencia

Andrés A. Maldonado

Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial. Servicio de Cirugía Plástica
Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo Km 12.5 · 28905 Getafe, Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: mail@andresmaldonado.es

LESIONES DE PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS PERIFÉRICOS

Armas E, et al.

An RANM. 2021;138(03): 270 - 281

En esta revisión bibliográfica se describirán los principios biológicos fundamentales de estas lesiones, el tratamiento clínico y quirúrgico actual necesario para optimizar la recuperación de estos pacientes.

RESPUESTA ORGÁNICA TRAS LAS LESIONES DE PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS PERIFÉRICOS

De acuerdo con la clasificación de Sunderland, podemos encontrar diferentes tipos de daño nervioso en función de las estructuras afectadas (6):

- Tipo I: lesión de la vaina de mielina.
- Tipo II: daño axonal.
- Tipo III: daño axonal y del endoneuro.
- Tipo IV: daño axonal, del endoneuro y del perineuro.
- Tipo V: sección nerviosa completa.
- Tipo VI: las fibras nerviosas presentan en diferentes zonas diversos grados de afectación.

Salvo en las lesiones tipo I de Sunderland, los nervios sometidos a traumatismos desarrollarán un proceso de degeneración walleriana en torno a la primera semana tras la lesión, produciendo la desestructuración del cabo distal del nervio dañado (7). En el cabo proximal se produce una desestructuración limitada que alcanza, de forma típica, hasta el primer nodo de Ranvier. No obstante, si la lesión se produce muy cerca del cuerpo neuronal, se puede producir la apoptosis de la célula (7). La regeneración axonal se produce una vez se completa la degeneración walleriana. En el extremo distal del cabo proximal se forma un cono de crecimiento cuya organización se puede ver dificultada por la interposición de tejido cicatricial. La velocidad de crecimiento es de entre 2-3 mm/día en segmentos proximales, mientras que en segmentos más distales es menor, de 1-2 mm/día (7).

Tras la denervación, se producen cambios a nivel muscular. Los músculos diana se atrofian de forma gradual, pierden masa por atrofia de las fibras musculares. A partir de 3 semanas, las fibras musculares denervadas comienzan a realizar descargas espontáneas en reposo, que se registran en el EMG como fibrilaciones y ondas agudas. La hipotrofia muscular por denervación y desuso llega a su máximo en 3-4 meses. Si el músculo no se reinerva, se produce la proliferación de fibroblastos, y se deposita colágeno en el endo y perimisio, de modo que las fibras musculares atroficas son reemplazadas por tejido conectivo engrosado (8).

Cuando se produce la reparación nerviosa, se facilita el proceso de reinervación de las fibras denervadas, aumenta la masa muscular y el diámetro de las fibras musculares de manera que el músculo experimenta una recuperación funcional. No obstante, cuando la reparación nerviosa se difiere, la reinervación del músculo es menos eficaz (8).

DIAGNÓSTICO Y MANEJO QUIRÚRGICO ANTE LA SOSPECHA DE LESIONES NERVIOSAS

Una exploración física exhaustiva es crucial para determinar el nervio o nervios dañados. Es imprescindible valorar tanto, el posible déficit motor, como sensitivo en función del territorio afectado.

La sensibilidad se puede explorar con el test de sensibilidad de dos puntos o con el test de monofilamentos de Semmes-Weinstein (9).

En el caso de pérdida de función nerviosa aguda, el manejo clínico es diferente dependiendo de si son secundarias a un traumatismo que produce una solución de continuidad, o si se trata de lesiones cerradas (2). Si la clínica neurológica se presenta en el contexto de un traumatismo con solución de continuidad, se debe realizar una exploración quirúrgica urgente de las estructuras nerviosas (2).

En cuanto a las lesiones cerradas, el estudio inicial debe investigar la continuidad del nervio afectado. Si se sospecha que el nervio pudiera estar seccionado (lesión tipo V de Sunderland), es necesaria una exploración quirúrgica temprana. La recuperación nerviosa no puede darse sin una continuidad nerviosa. Sin embargo, si los estudios neurofisiológicos y las pruebas de imagen justifican la continuidad del nervio, puede realizarse un manejo conservador inicial. Será necesario un seguimiento clínico y neurofisiológico, valorando parámetros clínicos (fuerza muscular y sensibilidad) y aparición de datos de denervación o de reinervación en pruebas neurofisiológicas (2).

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS EN LESIONES NERVIOSAS

Dentro de las pruebas que debemos realizar en la sospecha de lesiones nerviosas cerradas encontramos el estudio de conducción nerviosa y el electromiograma. En el caso de sospecha de lesiones nerviosas agudas en traumatismos con solución de continuidad, la indicación será realizar la exploración quirúrgica de las fibras de forma inmediata.

Estudio de conducción nerviosa

Los nervios y los músculos son estructuras excitables y, sus potenciales, pueden ser inducidos y capturados por electrodos externos. Cuando un nervio es estimulado, se produce un potencial de acción muscular compuesto, el sumatorio del potencial de acción de cada fibra muscular individual (CMAP), y un potencial de acción de nervio (NAP), que pueden ser registrados en músculo y nervio respectivamente. La amplitud y la latencia de la respuesta y la velocidad

de conducción son analizadas en los estudios neurofisiológicos (9).

La amplitud de las respuestas registradas estiman la cantidad de fibras motoras o sensitivas despolarizadas, mientras que la velocidad de conducción mide la velocidad de los axones mielinizados motores o sensitivos más rápidos y de mayor calibre (9).

Cuando se produce la desmielinización de los axones (Sunderland I) se produce un bloqueo de la conducción por un fallo de la conducción saltatoria (10). En los estudios de conducción nerviosa (NCS) se observa un aumento de la latencia de respuesta motora y una disminución de la velocidad de conducción nerviosa (10).

Si tenemos pérdida de fibras nerviosas (Sunderland II-V) el hallazgo mayoritario que encontraremos en los NCS es la reducción en la amplitud de CMAP, ya que un menor número de axones funcionantes se encuentra conectado a las fibras musculares (10).

Inmediatamente después de una sección completa de un nervio debido a un traumatismo, la porción del nervio distal a la lesión será normal, ya que la degeneración axonal no habrá comenzado (10). La amplitud de CMAP sólo empezará a decrecer unos días después. En este periodo de tiempo y en lesiones donde no se afecta la vaina de mielina (Sunderland II-V), podríamos esperar encontrar latencias y velocidades de conducción normales en el cabo distal (10).

Transcurridas 1 o 2 semanas, debido a la pérdida de axones motores y la pérdida de fibras de mayor velocidad de conducción, nos encontraremos una disminución en la amplitud acorde con la degeneración axonal, así como un discreto aumento de la latencia motora y discreta disminución de la velocidad de conducción (10).

Además del estudio de las fibras nerviosas motoras, también podemos hacer NCS de fibras sensitivas (10). El potencial de acción sensitivo del nervio (SNAP) se obtiene tras estimular eléctricamente las fibras sensitivas y registrar el potencial de acción en un punto alejado del mismo nervio. Este puede ser obtenido de forma ortodrómica (estimulación distal y registro proximal) o antidrómica (estimulación proximal y registro distal) (10).

Cuando se producen lesiones a niveles proximales del plexo braquial, el mantenimiento de los SNAP depende de la presencia de cuerpos celulares no dañados en los ganglios dorsales (10). En el caso de lesiones postganglionares, registramos una disminución de la amplitud o ausencia de SNAP, mientras que, en el caso de lesiones preganglionares, encontraremos un SNAP de amplitud normal a pesar de presentar el paciente clínica sensitiva (10). Es por ello que los NCS sensitivos son muy útiles para localizar una lesión como pre o postganglionar (10).

Electromiografía

Esta prueba nos da información sobre la función del músculo y sus unidades funcionales. En ella se explora la calidad y cantidad de potenciales de acción de la unidad motora (MUAP), su reclutamiento espacio-temporal de cara a generar movimientos adecuados, la presencia de denervación y el establecimiento de reinervación (9).

En el electromiograma (EMG) lo primero que se estudia es la actividad en reposo (9). Los potenciales de fibrilación y las ondas agudas positivas aparecen en torno a los 21 días tras la lesión, mientras que las descargas repetitivas complejas indican denervación crónica (9). Los potenciales de fasciculación se producen por la activación espontánea de unidades motoras (9).

Además, debemos realizar un análisis de los MUAP y sus patrones de reclutamiento y activación durante la contracción voluntaria (9).

En la lesión axonal aguda y la desmielinización pura (Sunderland I), no todas las unidades motoras pueden ser reclutadas, pero los MUAP remanentes presentan una morfología normal con aumento de la frecuencia para obtener una contracción suficiente (9).

Varias semanas tras la denervación aguda, se puede observar reinervación precoz colateral a través de los axones sanos (Sunderland VI), lo que se registra en el EMG como pequeños potenciales satélites de los MUAP (9). Posteriormente, cuando se produce un aumento de fibras musculares por unidad motora debido a la reinervación, los MUAP aumentan en amplitud, se prolongan y son polifásicos, siendo éste el patrón de denervación-reinervación (9).

Para valorar la presencia de pérdida axonal (presencia de potenciales de denervación), el tiempo óptimo para realizar el estudio electrofisiológico es a partir de las 3 semanas tras la lesión (9). Estos estudios se deben repetir en 3 meses para realizar un seguimiento de las lesiones y determinar si es necesaria una reparación quirúrgica de acuerdo al ratio de denervación-reinervación (9).

Neurofisiología intraoperatoria

Los usos de la monitorización neurofisiológica durante la cirugía incluyen: 1. identificar nervios periféricos, 2. localizar lesiones preexistentes a lo largo del transcurso de un nervio; 3. determinar la continuidad funcional a través de una lesión preexistente; 4. determinar la probabilidad de presentar una avulsión de raíces nerviosas; 5. identificar dianas para la biopsia nerviosa; 6. monitorizar y prevenir daño a estructuras nerviosas íntegras durante la cirugía (11).

Las diferentes características neurofisiológicas según en tipo de lesión nerviosa han sido resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características neurofisiológicas según el tipo de lesión nerviosa(37).

		Sunderland I	Sunderland II-III	Sunderland IV-V
Día 1	NCS	Bloqueo de la conducción.	Bloqueo parcial de la conducción.	Bloqueo de la conducción.
	EMG	Reclutamiento reducido y descarga rápida. Amplitud y duración normal de MUAP.	Reclutamiento reducido y descarga rápida. Amplitud y duración normal de MUAP	Ausencia de actividad motora voluntaria.
Día 14	NCS	Bloqueo de la conducción (puede haber mejorado respecto al primer día).	CMAP ausente o reducido en amplitud..	CMAP ausente.
	EMG	Reclutamiento reducido y descarga rápida (puede haber mejorado respecto al primer día). Amplitud y duración normal del MUAP.	Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Reclutamiento reducido y descarga rápida. Amplitud y duración normal de MUAP	Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Ausencia de actividad motora voluntaria.
Mes 3-6	NCS	(Casi) recuperación completa.	CMAP reducido o ausente (puede mejorar respecto al día 14).	CMAP ausente.
	EMG	Hallazgos normales.	Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Potenciales de reinervación (polifásicos, componentes tardíos).	Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Ausencia de actividad motora voluntaria.
Mes 12-24	NCS	Recuperación completa.	Mejoría CMAP (comparado con los meses 3-6).	CMAP ausente.
	EMG	Hallazgos normales.	MUAP neurogénico (alta amplitud).	Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Ausencia de actividad motora voluntaria.
NCS = estudio de conducción nerviosa; EMG = electromiograma MUAP = potencial de acción de la unidad motora; CMAP = potencial de acción muscular compuesto				

PRUEBAS DE IMAGEN

La investigación neurofisiológica nos aporta información sobre la fisiopatología del déficit nervioso, su grado de severidad y pronóstico (9). No obstante, aunque se trata de una herramienta fundamental en la evaluación clínica, no provee información precisa respecto a la morfología, etiología o extensión de las lesiones focales en nervios periféricos frente a la afectación focal de algunos fascículos (9,11).

En casos graves con nervios no excitables y en pacientes postoperados que no muestren signos de mejoría, el electromiograma y las velocidades de conducción no pueden aportar información concluyente respecto a la presencia de sección nerviosa, distancia entre cabos nerviosos o la presencia de múltiples sitios de daño nervioso (9). La valoración por imagen, concretamente la resonancia magnética y la ecografía, pueden superar estos problemas aportando información sobre la morfología nerviosa y los tejidos adyacentes (9).

La resonancia magnética (RM) y la ecografía nos permiten determinar si existe daño en un nervio, con hallazgos diferentes en función del tipo de lesión de acuerdo a la clasificación de Sunderland (12).

En algunos estudios, se aprecia una sensibilidad similar de ambas pruebas de imagen (RM y ecografía) para la valoración de la continuidad del nervio, mientras que existe una menor sensibilidad de la ecografía en la detección de neuromas (88% frente al 100% de la RM) (12). En otros estudios (13) se observa un 93.2% de precisión a la hora de clasificar el daño traumático del nervio periférico por ecografía.

La ecografía nos permite realizar la valoración del nervio periférico en pacientes en los que la RM no puede interpretarse adecuadamente por la presencia de dispositivos que producen alteración del campo magnético (implantes metálicos, marcapasos u otros dispositivos). Otras de sus ventajas es la capacidad que presenta para examinar un territorio nervioso completo y poder realizar una exploración en tiempo real y con maniobras dinámicas.

La RM de plexo braquial es útil para valorar la afectación nerviosa extensa en algunas patologías o tumores de nervio periférico y detectar los signos de denervación muscular de manera precoz. Para ello utiliza secuencias potenciadas en T1 y secuencias sensibles al líquido (potenciadas en T2 con saturación grasa). La realización adicional de secuencias tras la administración de contraste intravenoso, son beneficiosas en casos de lesiones con características similares al nervio, tumores nerviosos y para descartar la presencia de cambios cicatriciales en los casos de neuropatía remanente o recurrente (14).

La neurografía por resonancia magnética es otra técnica que permite a través de secuencias de alta resolución en equipos con alto campo magnético, estudiar con más detalle la anatomía de los nervios periféricos y plexos, y delimitar de forma más exacta la extensión de las lesiones (14). Para ello utiliza secuencias de alta resolución y cortes muy finos, aunque su uso no está ampliamente extendido.

Las diferentes características radiológicas según el tipo de lesión nerviosa han sido resumidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de imagen según el tipo de lesión nerviosa (12).

Sunderland	Hallazgos resonancia magnética (RM)	Hallazgos ecografía
I	Hiperintensidad en T2	Menor ecogenicidad del nervio
II	Hiperintensidad en T2 con incremento de tamaño. Hiperintensidad muscular por denervación.	Menor ecogenicidad con aumento de calibre del nervio.
III	El endoneuro no se puede delinear con las técnicas actuales de RM.	Focos de menor ecogenicidad con incremento del calibre y cambio de la textura ecogénica de los músculos afectados.
IV	Hipointensidad en T1, hiperintensidad focal en T2, alargamiento con pérdida del patrón fascicular. Hiperintensidad muscular por denervación.	Lesión hipoeoica fusiforme en continuidad con el nervio con pérdida de la arquitectura fasciculares y ecogenicidad alterada de los músculos afectados.
V	Neuroma terminal en el extremo proximal con cambios de denervación musculares.	Neuroma hipoeoico en el extremo proximal con edema local de partes blandas y cambios de denervación musculares.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**Sutura primaria y utilización de injertos nerviosos**

En las lesiones nerviosas agudas no cerradas se debe realizar una exploración quirúrgica de las estructuras que se puedan encontrar dañadas, realizando un desbridamiento del tejido necrótico y de los nervios afectados hasta hallar tejido viable (2,15). Los nervios seccionados deben suturarse. Al realizar la sutura primaria del nervio, en caso de nervios mixtos con componente sensitivo y motor, tendremos que tener en cuenta la disposición de las fibras para realizar una alineación correcta (15).

Siempre que sea posible se realizará una neurorrafia término-terminal sin tensión de ambos cabos del nervio lesionado (2). La exploración y reparación nerviosa se deben realizar, si es posible, en las primeras 48 horas (2). En caso de no poder realizar una sutura sin tensión, se debe interponer un injerto nervioso para realizar la neurorrafia (16). No obstante, se suele encontrar un peor resultado funcional en el uso de injertos nerviosos frente a la sutura primaria (15,17).

Los autoinjertos nerviosos aportan una estructura con factores neurotróficos y células de Schwann viables para la regeneración axonal. Estos pueden ser obtenidos de múltiples nervios donantes, siendo el nervio sural el más habitual (15).

No obstante, existen otros nervios subsidiarios de ser utilizados como donantes para obtener autoinjertos nerviosos, tal como los nervios cutáneos antebraquiales medial y lateral, la rama cutánea dorsal del nervio cubital, los nervios peroneos superficial (distal), los nervios intercostales y los nervios cutáneos del muslo lateral y posterior (15). La obtención de autoinjertos resulta en una pérdida de función del nervio utilizado, generando zonas de anestesia e hipoestesia (temporal o permanente) de los territorios inervados por el mismo, una cicatriz en la zona donante, y el riesgo de formar un neuroma doloroso en el extremo proximal del nervio (15,18). No obstante, esta morbilidad suele ser baja y aceptable para el paciente (18).

Los aloinjertos de cadáver pueden ser tratados de numerosos modos para reducir los antígenos presentes en ellos, como la liofilización, preservación en frío o irradiación (15). El uso de aloinjertos de cadáver precisa la viabilidad de las células de Schwann tanto del receptor como del aloinjerto, ya que éstas actúan como células de soporte para la remielinización y como células presentadoras de antígenos (15). Al no eliminar la presencia de antígenos del donante de forma completa, para el uso de estos, se requiere la utilización de inmunosupresión sistémica de forma temporal, hasta que las células de Schwann del paciente migren de forma efectiva hacia la zona de injerto, típicamente a los 24 meses (15).

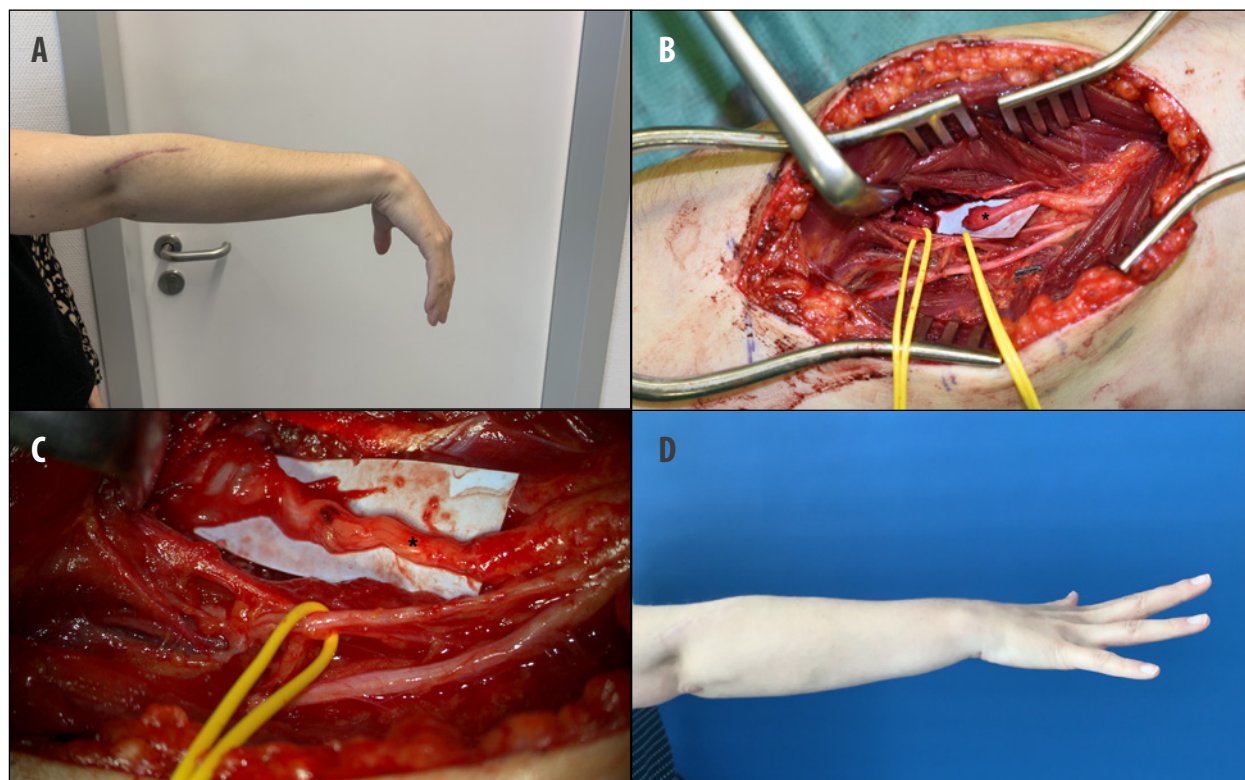


Figura 1. Mujer de 35 años que acude por déficit de extensión de los dedos de su mano derecha, tras fractura y osteosíntesis de la cabeza del radio hace 4 meses (A). Durante la exploración quirúrgica, se aprecia la lesión del nervio interóseo posterior (cabo proximal marcado con un asterisco). Nótese la falta de continuidad de dicho nervio (B). Se realiza una reconstrucción nerviosa usando injerto de nervio sural (marcado con asterisco) (C). Seis meses tras la cirugía, la paciente recupera la extensión de los dedos (D).

Recientemente se ha popularizado el uso de diferentes aloinjertos acelulares que eliminan las células de Schwann, de modo que se crea un producto inmuno-tolerante. Se preserva la arquitectura celular y las señales de guía en forma de laminina. Sin células, no se produce la degeneración walleriana ni la degeneración de los tubos endoneurales. Aunque se han publicado resultados prometedores usando aloinjertos acelulares en nervios sensitivos e incluso mixtos (19), el nervio autólogo sigue siendo el *gold standard* en la reconstrucción nerviosa.

Transferencias nerviosas

Las transferencias nerviosas fueron popularizadas en 1984 por Oberlin, mejorando significativamente los

resultados funcionales en lesiones complejas (20). Éstas convierten una lesión proximal en una lesión distal al transferir la función de un nervio funcio-nante a un nervio distal no funcionante próximo a la musculatura a reinervar (15). Las indicaciones del uso de transferencias nerviosas incluyen, entre otras: lesión del plexo braquial u otras lesiones proximales, distancia extensa desde el punto de lesión a la placa motora, pacientes que acuden a consulta de forma tardía, lesión traumática significativa de la extremidad que resulte en una pérdida segmentaria de la función nerviosa y lesión nerviosa previa con cicatrización significativa alrededor del hueso o estructuras vasculares (15).

Algunas de las transferencias nerviosas más utilizadas han sido resumidas en la Tabla 3.



Figura 2. Varón de 25 años que acude con lesión de plexo braquial (raíces C5 y C6), con déficit de flexión de codo derecho (A). Seleccionamos un fascículo del nervio cubital (cuya función es flexionar la muñeca) para ser transferido a la rama del músculo bíceps (procedente del nervio musculocutáneo) (B). El fascículo del nervio cubital (marcado con un asterisco) es movilizado hacia la rama motora del bíceps (marcado con una flecha) (C). Se realiza la coaptación de ambos nervios bajo microscopio con sutura de nylon 9/0 (D). Ocho meses después de la cirugía, el paciente recupera la flexión del codo (E).

Tabla 3. Transferencias nerviosas más usadas (15).

Nervio lesionado	Función perdida	Nervio donante	Nervio receptor
Nervios motores			
Supraescapular	Abducción del hombro, rotación externa	Nervio espinal en su porción distal	Supraescapular
Torácico largo	Estabilización de la escápula, propulsión del hombro	Pectoral medial, toracodorsal o intercostal	Torácico largo
Axilar	Abducción del hombro	Rama del nervio radial a músculo tríceps o pectoral medial	Axilar
Musculocutáneo	Flexión de codo	Fascículo del nervio cubital al flexor cubital del carpo o fascículo del nervio mediano al flexor radial del carpo o flexor superficial de los dedos	Rama del músculo braquial, rama del músculo bíceps braquial
Nervio espinal	Abducción y elevación del hombro	Pectoral medial, fascículo redundante de C7	Nervio espinal
Cubital	Función intrínseca de la mano	Rama terminal del nervio interóseo anterior para el pronador cuadrado	Fascículos del nervio cubital a la rama motora profunda
Mediano	Oposición del pulgar	Rama terminal del nervio interóseo anterior para el pronador cuadrado	Rama motora del nervio mediano
Mediano	Flexión de dedos	Fascículo del nervio cubital al músculo flexor cubital del carpo o rama del nervio musculocutáneo al músculo braquial	Nervio interóseo anterior
Mediano	Pronación	Rama del nervio radial al extensor radial del carpo corto, rama del nervio cubital al flexor cubital del carpo o rama del nervio mediano al flexor superficial de los dedos	Rama pronadora
Radial	Extensión de dedos y carpo	Rama del mediano a flexor radial del carpo o rama del mediano a flexor superficial de los dedos con o sin rama del palmar largo	Rama del extensor radial corto del carpo y nervio interóseo posterior
Nervios sensitivos			
Sensibilidad de mediano	Área de sensibilidad de pinza primer dedo-segundo dedo	Rama sensitiva de nervio cubital a la cuarta comisura o rama dorsal del nervio cubital	Rama del nervio mediano a la primera comisura
Sensibilidad de cubital	Sensibilidad de cuarto y quinto dedos	Rama sensitiva del mediano a tercera comisura	Rama sensitiva de nervio mediano a cuarta comisura o nervio digital del quinto dedo
Sensibilidad de cubital	Sensibilidad del borde cubital de la mano	Nervio lateral antebraquial	Rama sensitiva dorsal del nervio cubital

Colgajos musculares

La transferencia de músculo libre funcional fue descrita por primera vez por Tamai en 1970 en un modelo canino (21). La primera descripción en humanos se realizó en 1976 en China (22).

Las transferencias libres de un músculo funcional se utilizan para restaurar la flexión de codo, la función deltoidea, la extensión de codo y la flexión y extensión de muñeca y dedos (23). La transferencia libre de músculo gracilis funcional es la más utilizada con este fin (23). Otros músculos utilizados son el dorsal ancho, recto femoral, tensor de la fascia lata, gastrocnemio, serrato anterior y colgajo quimérico de músculo grácil y aductor largo (23).

La transferencia de músculo funcional libre tiene las ventajas de permitir una reinervación más rápida respecto a las transferencias nerviosas (debido a la disminución de distancia desde el nervio donante a la placa muscular), de que el músculo ha sido denervado en el momento de la cirugía, siendo el estado de éste no tiempo-dependiente (presenta la posibilidad de ser transferido en cualquier momento desde el origen de la lesión) y la posibilidad de obtener dicho músculo fuera de la zona de traumatismo (24). Por contra, dicho procedimiento quirúrgico es complejo y requiere del uso de técnicas microquirúrgicas por un equipo con experiencia en dicha disciplina.

Transferencias tendinosas

El desarrollo de un plan quirúrgico para realizar transferencias tendinosas precisa identificar aquellos músculos que se encuentran denervados, evaluar el déficit funcional y valorar qué músculos se encuentran disponibles para usarlos como donantes (25). Los tendones donantes deben proceder de músculos con un rango de movimiento similar al receptor y una fuerza mínima M4 (contracción contra resistencia) según la clasificación BMRC (British Medical Research Council)(25,26). Es posible combinar una transferencia tendinosa con la reparación nerviosa, sin embargo, la indicación para estos procedimientos combinados debe ser valorada de forma individual (26).

Prótesis mioeléctricas

Una prótesis mioeléctrica es un tipo de prótesis accionada por contracciones musculares voluntarias. Recientemente se han publicado resultados prometedores con este tipo de tecnología. Sin embargo, las prótesis mioeléctricas de miembro superior sirven, al igual que los trasplantes de mano y otras opciones reconstructivas, como un miembro no dominante, que apoya al miembro dominante (27). Incluso tras la amputación de la mano dominante, los paciente tienden a reasignar la dominancia a la mano restante, usando la reconstruida como una herramienta de soporte (27).

A pesar del gran avance en los últimos años de este tipo de dispositivos, existe una alta tasa de abandono,

que puede ser de hasta el 20%. Con el sudor, edema del muñón, ganancia o pérdida ponderal, etc.; los electrodos de superficie pierden contacto, por lo que se degrada el control protésico. Además, existen inconvenientes como la duración de las baterías o el peso de dichos dispositivos (27).

Además de las limitaciones motoras, los pacientes candidatos al uso de prótesis pierden la sensibilidad. Ésta también puede ser dada de forma no invasiva mediante estimulación vibrotáctil y electrotáctil, o de forma invasiva, mediante el uso de electrodos para estimular de forma directa los nervios periféricos (27). Para ello, la prótesis debe incluir sensores propioceptivos que recojan la información sobre la actuación de la prótesis (fuerza, velocidad, etc) y la traslade en parámetros de estimulación (27). Para restaurar la sensibilidad, también se puede hacer reinervación muscular dirigida sensitiva a los nervios cutáneos de la piel de un área. Las prótesis actualmente comercializadas no poseen la habilidad de aportar sensibilidad (27). No obstante, se han realizado de forma exitosa modelos experimentales de prótesis osteointegradas con control motor y capacidad sensitiva (28).

Recientemente se ha publicado el uso de estas prótesis mioeléctricas, previa amputación electiva del miembro no funcional, para mejorar la funcionalidad del paciente (29,30). Se necesitan más estudios sobre este abordaje terapéutico.

TRATAMIENTO REHABILITADOR

La transferencia nerviosa selectiva es una técnica utilizada para restaurar la función motora y sensorial en pacientes con lesiones nerviosas graves (31). La recuperación funcional exitosa depende tanto de la re-inervación periférica como del proceso de re-aprendizaje motor que implica plasticidad cortical (31,32,33).

El procedimiento quirúrgico es una oportunidad para promover la actividad en las áreas de la corteza sensorial-motora de la parte del cuerpo sin movimiento, por esta razón los pacientes no pueden ser tratados con protocolos estándar (31). Los axones de los nervios donantes son la vía a través de la cual se transmite la información funcional necesaria para repoblar los receptores sensoriales y motores de la placa motora, para alcanzar el principal objetivo, el re-aprendizaje cortical para reparar la función periférica perdida (29,31). Este re-aprendizaje de nuevos patrones motores y sensitivos es el objetivo y mayor desafío con este tipo de técnica (31). Es esencial que el paciente comprenda, se comprometa, adhiera e implique en el tratamiento rehabilitador propuesto, así como en su recuperación (31,32, 34).

El tratamiento rehabilitador comprende dos fases: temprana y tardía (34). En la primera etapa durante las tres primeras semanas posteriores a la cirugía se debe evitar las movilizaciones del miembro intervenido. Para evitarlo, se utilizan ortesis y cabestrillos (31,34,35).

La siguiente etapa se inicia desde la cuarta semana hasta el tiempo de re-inervación precoz que puede prolongarse entre 3 y 6 meses, en función de la distancia de la reparación nerviosa hasta la placa motora. Se solicita al paciente que recuerde la función perdida que tenía previamente e imagine que está ejecutando el movimiento deseado (31,34). Se realizan técnicas de rehabilitación como la terapia de espejo, ambas actividades promueven la activación de las áreas corticales motoras y sensoriales denervadas para restablecer su representación a nivel cortical (31,34). Durante esta fase es necesario asegurar el mantenimiento del rango de movilidad articular completo de todo el miembro con cinesiterapia pasiva para prevenir las rigideces articulares (31,34). Igualmente, se inicia el tratamiento de la cicatriz para su flexibilización e incluyen ejercicios propioceptivos y el movimiento activo de las articulaciones libres. Se utilizan técnicas como el biofeedback con EMG, que permite al paciente visualizar la actividad muscular incluso cuando no es apreciable clínicamente (31,34). Los ejercicios se realizan a favor de gravedad solicitando al paciente que haga el movimiento del nervio donante para realizar el movimiento del nervio receptor (p. ej. extensión de codo para abducción de hombro en transferencia de nervio radial a axilar). De forma paralela se promueve la re-educación funcional para incentivar el uso e integración gradual de la extremidad operada (31,34,35,36).

La etapa de fortalecimiento busca lograr movimiento contra gravedad. Se puede utilizar EMG-biofeedback y estimulación eléctrica para llegar a un determinado umbral de contracción muscular que estimule al músculo comprometido. Se entrena la activación muscular con y sin EMG biofeedback hasta que la fuerza muscular sea suficiente para superar la gravedad o resistencia de los músculos antagonistas y produzca actividad concomitante de los nervios donante y receptor (31,34).

En la última etapa de la fase tardía se busca incrementar el número de unidades motoras nuevas, así como el fortalecimiento de las unidades motoras maduras. En este estadio se utiliza la estimulación eléctrica neuromuscular, los ejercicios son realizados contra gravedad, se introduce resistencia progresivamente a medida que el paciente mejora y tareas cada vez más complejas que incluyan mayor fuerza y precisión. El enfoque en esta fase es reaprender el movimiento original del nervio receptor y permitir el movimiento independiente de ambos grupos musculares (31,34).

Se pautan ejercicios terapéuticos para realizar en el domicilio y se realizan tareas para el reentrenamiento gradual de las actividades básicas de la vida diaria. Pueden quedar secuelas funcionales sensitivas y/o motrices que se deben tener en cuenta para optimizar la reinserción laboral y social del paciente (35,36).

La valoración y el abordaje precoz de la sensibilidad puede reducir el dolor y evitar complicaciones no deseadas como una distrofia simpática refleja. El tratamiento se basa en técnicas de desensibilización, reeducación de funciones discriminatorias y de sensibilidades simples y complejas, aumentando los estímulos de forma progresiva según la evolución clínica (36).

Las fases de la rehabilitación después de una reparación primaria o con injertos del nervio dañado pasa por etapas similares, sin ser necesaria la reeducación del paciente, al eliminar la variable nervio donante-nervio receptor.

VISIÓN MULTIDISCIPLINAR

Para optimizar todo el espectro de opciones diagnósticas y terapéuticas anteriormente expuestas en lesiones de nervio periférico, es fundamental el abordaje multidisciplinar del paciente. Las pruebas de imagen y de neurofisiología son imprescindibles para el diagnóstico y planificación quirúrgica de las lesiones. Durante la cirugía, el trabajo entre cirujano y neurofisiólogo facilita la toma de decisiones para optimizar el tratamiento. Por último, la rehabilitación precoz y el manejo del dolor son esenciales para conseguir el mejor resultado posible.

CONCLUSIONES

Las lesiones del plexo braquial y nervio periférico son complejas y conllevan un déficit funcional. Sin embargo, existe un amplio espectro de tratamientos quirúrgicos (injertos nerviosos, transferencias nerviosas, tendinosas y musculares, etc.) que mejoran la calidad de vida del paciente. Valorar a estos pacientes lo antes posible en unidades con un abordaje multidisciplinar es crítico para optimizar la recuperación funcional de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ichihara S, Inada Y, Nakamura T. Artificial nerve tubes and their application for repair of peripheral nerve injury: an update of current concepts. *Injury*. 2008; 39 (Suppl 4): 29-39.
2. Neligan PC. *Plastic Surgery*. Oxford : Elsevier; 2017. 4680 p.
3. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG. Mechanisms of injury in operative brachial plexus lesions. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2021 Sep 27]; 16(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15174822/>
4. Althagafi A, Nadi M. Acute Nerve Injury. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
5. Warade AC, Jha AK, Pattankar S, Desai K. Radiation-induced brachial plexus neuropathy: a review. *Neurol India*. 2019; 67(7): 47-52.
6. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951; 74(4): 491-516.
7. Menorca RMG, Fussell TS, Elfar JC. Nerve Physiology [Internet]. *Hand Clinics*. 2013; 29: 317-330. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.002>

8. Wu P, Chawla A, Spinner RJ et al. Key changes in denervated muscles and their impact on regeneration and reinnervation. *Neural Regen Res.* 2014; 9(20): 1796-1809.
9. Gagliardo A, Toia F, Maggi F, Mariolo AV, Cillino M, Moschella F. Clinical neurophysiology and imaging of nerve injuries: preoperative diagnostic work-up and postoperative monitoring. *Plast Aesthet Res.* 2015; 2: 149-155.
10. Mallik A, Weir AI. Nerve conduction studies: essentials and pitfalls in practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(suppl 2): ii23-ii31.
11. Crum BA, Strommen JA, Stucky SC. Peripheral nerve stimulation and monitoring during operative procedures [Internet]. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 159-170. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20707>
12. Agarwal A, Chandra A, Jaipal U et al. Can imaging be the new yardstick for diagnosing peripheral neuropathy?: a comparison between high resolution ultrasound and MR neurography with an approach to diagnosis [Internet]. *Insights Imaging.* 2019; 10(1): 104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13244-019-0787-6>
13. Zhu J, Liu F, Li D, Shao J, Hu B. Preliminary study of the types of traumatic peripheral nerve injuries by ultrasound [Internet]. *Eur Radiol.* 2011; 21(5): 1097-1101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-010-1992-3>
14. Kollmer J, Bendszus M, Pham M. MR Neurography: Diagnostic Imaging in the PNS [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25(Suppl 2): 283-289. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070607/>
15. Wilson Z. Ray SEM. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol.* 2010; 223(1): 77-85.
16. Terzis J, Faibisoff B, Williams B. The nerve gap: suture under tension vs. graft. *Plast Reconstr Surg.* 1975; 56(2): 166-170.
17. Brophy RH, Wolfe SW. Planning brachial plexus surgery: treatment options and priorities. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Hand Clin.* 2005; 21(1): 47-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668065/>
18. Martins RS, Barbosa RA, Siqueira MG et al. Morbidity following sural nerve harvesting: a prospective study. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114(8): 1149-1152. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425460/>
19. Isaacs J, Browne T. Overcoming short gaps in peripheral nerve repair: conduits and human acellular nerve allograft. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Hand.* 2014; 9(2): 131-137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839412/>
20. Oberlin C, Béal D, Leechavengvongs S, Salon A, Dauge MC, Sarcy JJ. Nerve transfer to biceps muscle using a part of ulnar nerve for C5-C6 avulsion of the brachial plexus: anatomical study and report of four cases. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *J Hand Surg Am.* 1994; 19(2): 232-237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201186/>
21. Tamai S, Komatsu S, Sakamoto H, Sano S, Sasauchi N. Free muscle transplants in dogs, with microsurgical neurovascular anastomoses. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Plast Reconstr Surg.* 1970; 46(3): 219-225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4247301/>
22. Free muscle transplantation by microsurgical neurovascular anastomoses: report of a case. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Chin Med J.* 1976; 2(1): 47-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/816616/>
23. Seal A, Stevanovic M. Free functional muscle transfer for the upper extremity. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Clin Plast Surg.* 2011; 38(4): 561-575. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032586/>
24. Maldonado AA, Kircher MF, Spinner RJ, Bishop AT, Shin AY. Free functioning gracilis muscle transfer versus intercostal nerve transfer to musculocutaneous nerve for restoration of elbow flexion after traumatic adult brachial plexus injury. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 138(3): 483e-488e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27556623/>
25. Ratner JA, Peljovich A, Kozin SH. Update on tendon transfers for peripheral nerve injuries. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *J Hand Surg Am.* 2010; 35(8): 1371-1381. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684937/>
26. Loewenstein SN, Adkinson JM. Tendon transfers for peripheral nerve palsies. *Clin Plast Surg.* 2019; 46(3): 307-315.
27. Aman M, Sporer ME, Gstoettner C et al. Bionic hand as artificial organ: current status and future perspectives. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *Artif Organs.* 2019; 43(2): 109-118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653695/>
28. Ortiz-Catalán M, Mastinu E, Sassu P, Aszmann O, Brånemark R. Self-contained neuromusculoskeletal arm prostheses. [Internet] [cited 2021 Sep 27]. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1732-1738. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348644/>
29. Aszmann OC, Roche AD, Salminger S et al. Bionic reconstruction to restore hand function after brachial plexus injury: a case series of three patients. *Lancet.* 2015; 385(9983): 2183-2189.
30. Aszmann OC, Vujaklija I, Roche AD et al. Elective amputation and bionic substitution restore functional hand use after critical soft tissue injuries. *Sci Rep.* 2016; 6: 34960.
31. Sturma A, Hruby LA, Farina D, Aszmann OC. Structured motor rehabilitation after selective nerve transfers. [Internet]. *J Vis Exp.* 2019; 150. Available from: <http://dx.doi.org/10.3791/59840>
32. Petronić I, Marsavelski A, Nikolić G, Cirović D. [Postoperative rehabilitation in patients with peripheral nerve lesions]. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 50(1): 83-86.
33. Tuturov AO. The role of peripheral nerve surgery in a tissue reinnervation [Internet]. *Chin Neurosurg J.* 2019; 5: 5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41016-019-0151-1>

34. Novak CB, von der Heyde RL. Rehabilitation of the upper extremity following nerve and tendon reconstruction: when and how. *Semin Plast Surg.* 2015; 29(1): 73-80.
35. Manual SERMEF de rehabilitación y medicina física. Buenos Aires [etc]: Panamericana, 2019. 857 p.
36. Noël L, Liverneaux P. Tratamiento y rehabilitación de las lesiones nerviosas periféricas. *EMC - Kinesiterapia - Medicina Física.* 2014; 35(2): 1-9.
37. Tien Y, Couceiro J, Sánchez-Crespo M (eds). *The handbook of hand emergencies.* Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publisher, 2020. 440 p.

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:

Armas E, Sanz E, Jover JJ, Alarcón MF, Martín S, Cristóbal L, Maldonado AA. Tratamiento actual de lesiones traumáticas de plexo braquial y nervio periférico. *An RANM.* 2021;138(03): 270–281. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev04

FISIOLOGÍA HUMANA

Autores: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón, Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo

HUMAN PHYSIOLOGY

Autors: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón, Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo

Federico Pallardo

Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

La Fisiología, y en especial los fisiólogos y médicos de habla hispana estamos de enhorabuena. La editorial McGraw-Hill/Interamericana ha lanzado recientemente una nueva edición, la quinta, de la “Fisiología Humana” del Prof. Jesús A. F.-Tresguerres. Desde 1992 cuando se presentó la primera edición, el libro ha experimentado una larga evolución adaptándose a los nuevos tiempos, la presente edición en formato “on-line” recoge los recientes avances científicos y se adapta a los métodos docentes actuales con puestas al día en todos los sistemas y con ilustraciones a todo color. El “Tresguerres” se ha revelado durante estos años como un texto esencial para poder confeccionar un temario de Fisiología en las facultades de habla hispana, tanto para la Fisiología General, como si nos referimos a la Fisiología Especial o a las funciones de integración y adaptación. Es por ello un tratado de obligado uso para los profesionales de la Fisiología y al mismo tiempo un libro de consulta esencial para residentes o especialistas.

El presente volumen es, por derecho propio, un referente en el campo y denota el grado de madurez que ha alcanzado la Fisiología de habla hispana. Bajo la acertada batuta del profesor Tresguerres se ha concertado y coordinado un nutrido número de especialistas en distintas áreas que, sin perder el hilo conductor de la claridad expositiva tan necesaria en un libro de texto, aportan contribuciones científicas recientes. La lista de autores es, en especial, un claro exponente de la pujanza de la Fisiología hispanoamericana y del grado de desarrollo académico.

He disfrutado mucho repasando esta nueva edición y me ha sorprendido muy gratamente las mejoras con respecto a ediciones anteriores y sobre todo el cuidado y detalle de la edición. Esta “Fisiología” mantiene el nivel de los grandes libros de texto clásicos. Especial mención merecen los nuevos capítulos dedicados a la inmunidad, nutrición, sistema nervioso autónomo, fisiología de la respiración, en ambientes especiales, fisiología del hueso y regulación de calcio, magnesio y fosfato. Son destacables también los esfuerzos de clarificación y detalle alcanzados en los complejos temas dedicados al eje hipotálamo hipofisario, el ciclo ovárico y la hormona de crecimiento.

Merece también destacarse el esfuerzo de los autores por mantener la idea de conjunto y de hacer continuos enlaces a otros temas del libro, fiel exponente de la experiencia docente de muchos de los autores. La necesidad de explicar la Fisiología como un todo. Las referencias constantes a los conceptos de homeostasis, tanto en su versión predictiva como reactiva, el binomio homeostasis/alostasis, etc. Se configura así un entorno docente especialmente necesario para el discente que facilita a su vez la labor del primero.

Por último, destacamos la calidad de la bibliografía utilizada. Se combinan aportaciones clásicas donde se rinde testimonio a los pioneros en el campo con aportaciones muy recientes, lo cual en un libro de estas características es especialmente meritorio dado el largo proceso de gestación que conlleva.

Un libro, en conclusión, necesario para el acervo científico de los profesionales sanitarios del siglo XXI.

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:

Pallardo F. Fisiología humana. An RANM. 2021;138(03): 282. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.cl01

Autor para la correspondencia

Federico Pallardo
Universidad de Valencia. Facultad de Medicina.
Av. Blasco Ibañez, 15 · 46010 Valencia
Tlf.: +34 629 382 865 | E-Mail: v.pallardo@uv.es

FISIOLOGÍA HUMANA
Federico Pallardo
An RANM. 2021;138(03): 282

CASO CLÍNICO

EL PAPEL DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. A PROPÓSITO DE UN CASO

IMAGING STUDIES IN CASTLEMAN DISEASE. A CASE REPORT

Ana Utrera-Costero¹, Ana María Yepes-Agudelo¹, Esther Moreno-Moreno³, Diana Veiga-Canuto² Pilar Bello-Arques¹, Luis Martí-Bonmati²¹ Servicio de Medicina Nuclear Hospital Universitario Politécnico la Fe (Valencia)² Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Universitario Politécnico la Fe (Valencia)³ Servicio de Anatomía Patológica Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Palabras clave:

Enfermedad de Castleman;
Unicéntrica;
PET/TC;
¹⁸F-FDG;
TC.

Keywords:

Castleman's disease;
Unicentric;
PET/CT;
¹⁸F-FDG;
CT.

Resumen

La enfermedad de Castleman, es un trastorno linfoproliferativo poco frecuente. La forma localizada es la más común y suele ser asintomática, pese a que el diagnóstico definitivo es histológico hay que conocer cómo se manifiesta en los estudios de imagen. La localización más frecuente en los casos de Enfermedad de Castleman unicéntrica es el tórax. Exponemos el caso de una paciente de nuestro centro para mejorar y profundizar sobre la interpretación de las pruebas de imagen en esta patología.

Abstract

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disorder. The localized form is the most frequent and it is usually asymptomatic. Although the definitive diagnosis is histologic, it is necessary to know how it manifests in imaging studies. The most frequent location in cases of unicentric Castleman's disease is the thorax. We present the case of a patient from our center to improve the interpretation of imaging proof in this pathology.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo benigno que fue descubierto en 1954 por el Doctor B. Castleman (1).

Se clasifica en función de su morfología en dos subtipos en: EC unicéntrica (ECU) afectando a un único nódulo linfático o una sola estación linfática, mientras que la EC multicéntrica (ECM) afecta a múltiples estaciones linfáticas.

Los principales subtipos histológicos de la EC son las variantes hialino-vasculares, la de células plasmáticas y la variante mixta que comparte hallazgos patológicos de ambas (2).

En cuanto a la clínica los pacientes con ECU tienen una presentación asintomática y afectan con mayor frecuencia al tórax. Los pacientes con enfermedad multicéntrica presentan síntomas sistémicos; el alcance y la gravedad de estos síntomas pueden variar en función de coinfecciones (VIH/VHH8) o condiciones sistémicas (Síndrome de POEMS) (3).

Por todo ello la enfermedad de Castleman supone un reto diagnóstico y es importante conocer e interpretar los hallazgos por imagen.

CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años que acude al servicio de urgencias por tos y febrícula, sin referir contacto estrecho con COVID. Se solicita una PCR siendo negativa y una radiografía de tórax PA y LAT para descartar neumonía SARS-COV2. En el estudio por imagen (**Figura 1 Imagen A línea superior**) se observa una masa mediastínica, por lo que se decide realizar un estudio de forma programada para valorar la lesión.

Se solicita un TC con contraste identificándose, una masa única en mediastino anterior, hipervascular (**Figura 1 Imagen B línea inferior**), sin otras lesiones asociadas. Ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo, se realiza un PET/TC para caracterizar metabólicamente la lesión. Destacando una leve captación de ¹⁸F-FDG por parte de la masa, asociando un metabolismo similar a la región referencia hepática (**Figura 2**). En la biopsia se identifica una tumoración de tejido linfóide, conformada por folículos linfoides que contienen centros germinales atróficos con presencia de células dendríticas y una disposición concéntrica de los linfocitos en la zona del manto, con una apariencia en «capas de cebolla». El estroma interfolicular es prominente, con frecuentes vasos hiperplásicos siendo el estudio anatomopatológico compatible con ECU variante hialino vascular.

Autor para la correspondencia

Ana Utrera Costero

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Servicio de Medicina Nuclear
Avda. de Fernando Abril Martorell, 106 · 46026 València, Valencia

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: utrera_anacos@gva.es

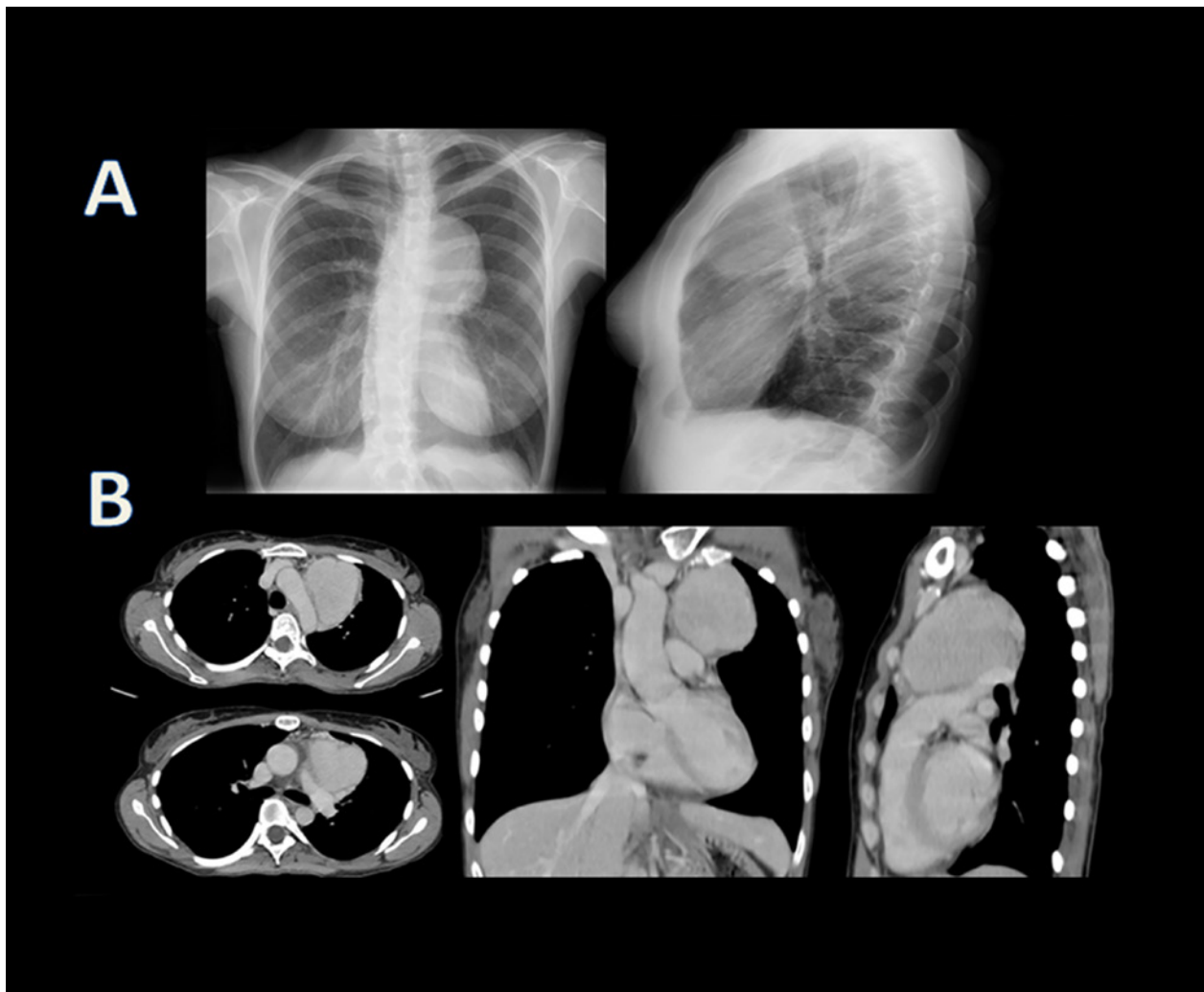


Figura 1. Imagen A Radiografía PA y LAT (postero-anterior y lateral de tórax) sin identificarse infiltrados pulmonares sugestivos de neumonía. Masa en mediastino anterior bien definida de nueva aparición que no desplaza estructuras anatómicas. La imagen B corresponde al estudio TC/CIV dónde observamos una masa mediastínica anterior izquierda hipervascular de 72 x 69 x 95 mm en este estudio (APxTxCC). La masa contacta con pared torácica anterior izquierda sin signos de infiltración. Se encuentra adyacente al arco aórtico, arteria pulmonar izquierda y vena pulmonar superior izquierda, con plano graso de separación.

Se completó el estudio con una analítica (LDH, VSG, PCR, IL6, inmunoglobulinas) y serología (VIH, VHH8) siendo negativa y sin hallazgos de afectación sistémica. Se decide realizar resección completa de la lesión como tratamiento curativo.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Castleman es una entidad poco frecuente que puede aparecer a cualquier edad, aunque lo más frecuente es que suceda en torno a la 3ª-4ª década de la vida en los casos de ECU, como en nuestra paciente. Sin embargo, la ECM suele aparecer en torno a los 60 años (2), este subtipo es de peor pronóstico y se subdivide en: idiopática (ECMi), asociada al VHH8 (ECM-VHH8) o al síndrome de POEMS (ECM-POEMS) (2).

La mayoría de las EC multicéntricas se relacionan con un estado de inmunodeficiencia por la infección por el VIH y el VHH-8, estos pacientes también tienen un mayor riesgo de desarrollar sarcoma de Kaposi y linfomas (4). Se sabe que el VHH8 codifica la IL6. Esta interleukina ayuda a la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas y estimula la proteína C, desencadenando el síndrome inflamatorio (3) por ello ECM suele presentar afectación sistémica.

Se debe solicitar a todos los pacientes la prueba del VIH y los niveles de ADN del VHH8 porque es un marcador útil para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (5).

Patológicamente, se reconocen dos variantes histológicas principales: el tipo hialino-vascular (HV) y el tipo de células plasmáticas (CP). La HV se da en un 90% de los casos de enfermedad de Castleman

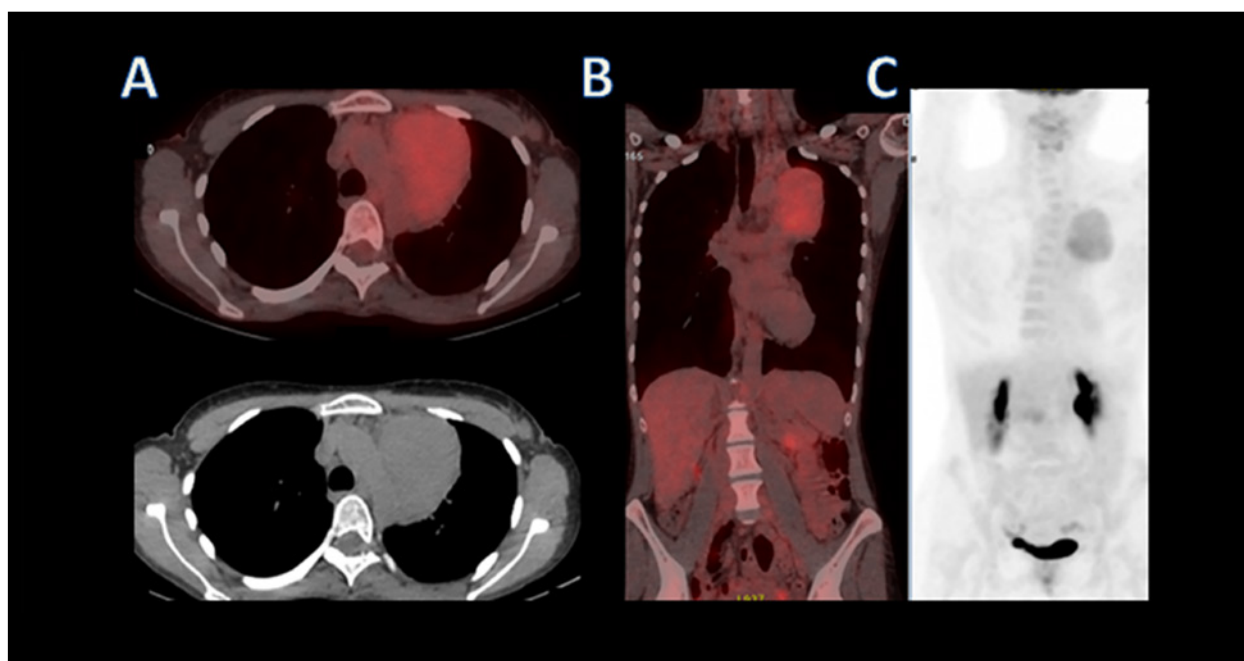


Figura 2. Estudio PET /TC sin contraste tras la administración de 18F-FDG (237mBq) (Imagen A, corte axial e Imagen B corte coronal) se observa una masa en mediastino anterosuperior, lateralizada a la izquierda y adyacente a cayado aórtico, con un leve metabolismo asociado y homogéneo, con SUVmáx de 4,3 similar al parénquima hepático (SUVmáx 3,9). No se observan adenopatías hipermetabólicas en otras cadenas ganglionares hilio mediastínicas, axilares, cervicales ni en cadena mamaria interna. En el estudio MIP o proyección de máxima intensidad (Imagen C); La médula ósea presenta un hipermetabolismo difuso, probablemente reactivo sin identificarse otros focos hipermetabólicos.

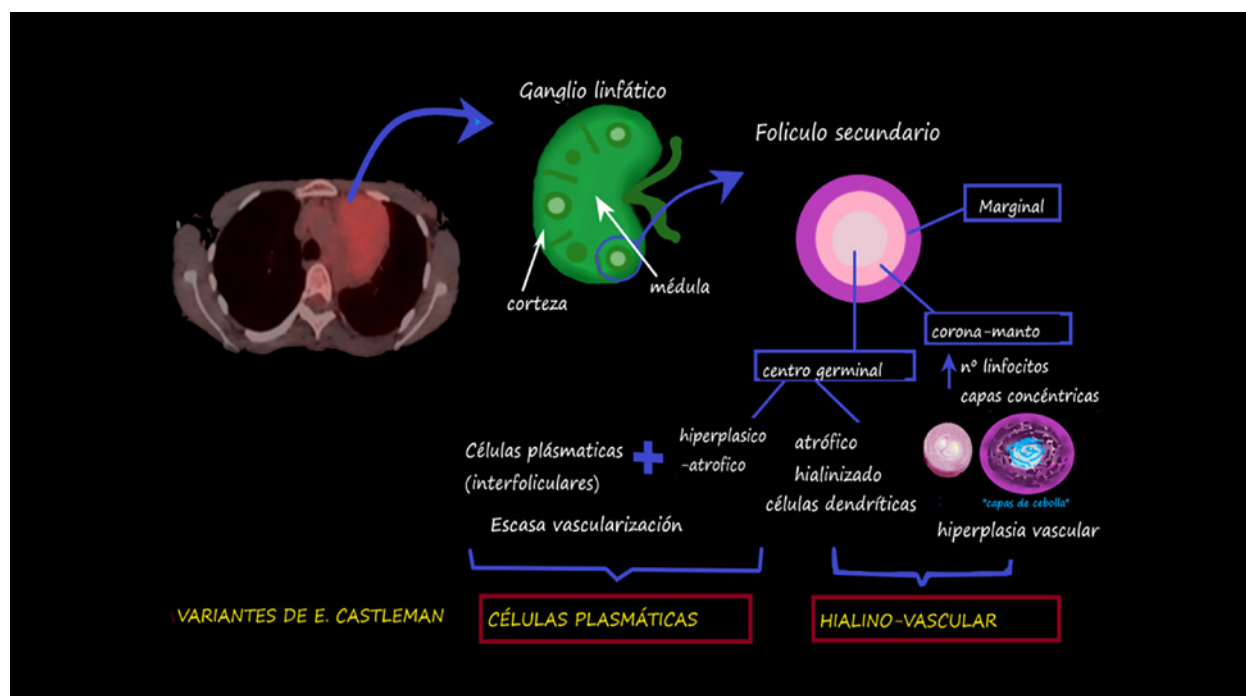


Figura 3. Los ganglios linfáticos presentan en su corteza los folículos primarios y secundarios. En la EC los folículos en lugar de limitarse a la corteza externa del ganglio, penetran en todos los niveles incluyendo regiones medulares profundas. Incluso en algunos casos podemos encontrar en un mismo folículo dos centros germinales, este hallazgo se denomina gemación. Esto no es una característica de otros procesos linfoproliferativos, siendo altamente sugestivo de EC(4). El rasgo más reconocible de la EC es la expansión de las zonas del manto, caracterizada por múltiples anillos concéntricos de linfocitos de la zona del manto que rodean a los folículos atróficos «capas de cebolla» que junto a la presencia de múltiples vasos en la región interfolicular y células dendríticas en el centro germinal ayudaron al correcto diagnóstico de ECU torácica subtipo vasculo-hialina en el caso de nuestra paciente.

unicéntrica (4) y se caracteriza por presentar hiperplasia folicular y aumento de la vascularización a nivel interfolicular. Es frecuente observar linfocitos dispuestos en varias capas en la zona del manto «capas de cebolla» y presencia de células dendríticas como el caso de nuestra paciente.

La variante de células plasmáticas se caracteriza por la escasez de vasos hialinizados en los centros germinales con presencia de abundantes células plasmáticas en el área interfolicular ganglionar (5). (**Figura 3**) La enfermedad de Castleman puede imitar otras patologías, por ello destacamos las características más frecuentes de los estudios por imagen para ayudar a una correcta orientación cuando nos encontremos con esos retos diagnósticos, sobre todo centrándonos en la ECU torácica que era el caso de nuestra paciente.

La EC puede aparecer en cualquier localización, incluso en territorios extralinfáticos. Aproximadamente el 70% se localizan en el tórax (4), suele presentarse como un ganglio solitario o una masa localizada en el mediastino o en el hilio (6). En la radiografía identificamos una masa en mediastino anterior como veíamos en la (**Figura 1**), ampliando el estudio con un TC.

La enfermedad de Castleman torácica unicéntrica en el TC puede clasificarse según los siguientes patrones: como una masa solitaria, no invasiva (50% de los casos); una masa dominante con afectación de estructuras contiguas (40% de los casos) o con menor frecuencia como una linfadenopatía o conglomerado adenopático limitada a un compartimento mediastínico (4). La presencia de calcificaciones es muy infrecuente y puede incluir patrones puntuales o gruesos en la periferia de la lesión (6) a diferencia de otras lesiones mediastínicas como el timoma que con mayor frecuencia presentan calcificaciones y áreas quísticas(7).

Tras la administración de contraste la mayoría de los casos presentan un realce homogéneo e intenso, que refleja la hipervascularización de la de la lesión, se considera este hallazgo en el TC característico de las enfermedades de Castleman unicéntricas torácicas y abdominales (4). Este intenso realce, es secundario a la presencia de una extensa red de pequeños vasos sanguíneos en la zona interfolicular del subtipo vascular hialino, que representa la gran mayoría de los casos de ECU(8).

Nos encontramos con una paciente asintomática con una masa mediastínica anterior bien circunscrita, no invasiva e hipervascular tras la administración de contraste. Hay que hacer un diagnóstico diferencial con otras lesiones en mediastino anterior hipervasculares, (8) en estos casos los estudios PET/TC tienen en cuenta las características metabólicas de las estructuras colaborando en el diagnóstico (9).

La sospecha principal fue de síndrome linfoproliferativo, en la imagen PET/TC (**Figura2**). Nuestra paciente presentó una lesión mediastínica con leve metabolismo y un valor captación estandarizado

(SUVmáx 4,3) no se identificaron otras lesiones hipermetabólicas, corroborando la enfermedad unicéntrica.

La Enfermedad de Castleman en la PET/TC muestra avidez por la ^{18}F -FDG presentando un rango elevado pero variable de SUVmáx por encima de 2 (10). Se ha observado que los valores de (SUV) de los ganglios linfáticos con ^{18}F -FDG en la EC son menores que los observados en el linfoma activo (6). Por ello ante pacientes asintomáticos en los que de manera incidental, identifiquemos una masa hipervascular en mediastino y que asocie metabolismo en la PET/TC debemos recordar esta patología.

Actualmente en las guías clínicas sólo se recomienda como alternativa al TC la PET/TC en las directrices de tratamiento publicadas para la (ECMi) (9), pero sabemos que ésta técnica de imagen molecular, puede detectar una captación anormalmente alta en los ganglios linfáticos pequeños o normales, que pasarían por alto con la TC. Además, se ha visto en los casos de ECM-VHH8 presenta una mayor captación de ^{18}F -FDG en otras localizaciones como: el bazo y médula ósea (9). Los estudios de imagen tienen un papel fundamental a la hora de valorar el riesgo de la EC; La presencia de hepato-esplenomegalia, ascitis y derrame puede implicar afectación sistémica y asociar mayor riesgo de malignizar (3). La PET/TC ha demostrado que el aumento de captación del radiofármaco se correlaciona con la multicentricidad y este hallazgo puede ayudar como marcador de gravedad (10).

En la ECU la resección completa de la lesión es el tratamiento curativo en la mayoría de los pacientes. Pero pese a tener un mejor pronóstico y menor riesgo de malignizar que la ECM, pueden desarrollar linfomas y se ha relacionado el sarcoma de células dendríticas foliculares con la ECU (5), muchas veces se diagnostican tras el estudio histológico de la pieza o durante el seguimiento de la enfermedad. Por ello los estudios de imagen no sólo ayudan a diferenciar entre afectación unicéntrica o multicéntrica, sino que además juegan un papel fundamental para valorar la progresión, el riesgo de malignizar y hacer un correcto seguimiento. Por esta razón es fundamental conocer la Enfermedad de Castleman e interpretar y reconocer los hallazgos de esta patología en los estudios de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castleman B, Towne V. CASE records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises: case 40011. *N Engl J Med*.1954;250(1):26-30
2. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-64.
3. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, Fishman EK. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics*. 2011;31(6):1793-1807.

4. Ko S-F, Hsieh M-J, Ng S-H, et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):769-775
5. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* 2014;21(4):266-278.
6. Madan R, Chen J-H, Trotman-Dickenson B, Jacobson F, Hunsaker A. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur J Radiol.* 2012;81(1):123-131.
7. Benveniste MFK, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, Moran CA, Swisher SG, Marom EM. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. *Radiographics.* 2011;31(7):1847-61; discussion 1861-1863.
8. Kligerman SJ, Auerbach A, Franks TJ, Galvin JR. Castleman disease of the thorax: Clinical, radiologic, and pathologic correlation: From the radiologic pathology archives. *Radiographics.* 2016;36(5):1309-1332.
9. Koa B, Borja AJ, Aly M, et al. Emerging role of 18F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review. *Insights Imaging.* 2021;12(1):35. doi:10.1186/s13244-021-00963-1
10. Lee ES, Paeng JC, Park CM, et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):339-342

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:

Utrera-Costero A, Yepes-Agudelo AM, Moreno-Moreno E, Veiga-Canuto D, Bello-Arques P, Martí-Bonmati L. El papel de los estudios de imagen en la Enfermedad de Castleman. A propósito de un caso. *An RANM.* 2021;138(03): 283-287. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.cc01

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

