

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2022** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 139 (01)

DOI: 10.32440/ar.2022.139.01



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

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

Directora Científica

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

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez
*Académica de Número de la Real
Academia Nacional de Medicina de
España*

Consejo Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
*Catedrático y Jefe de Servicio
de Oncología Médica. Hospital
Universitario Clínico San Carlos.
Facultad de Medicina, Universidad
Complutense de Madrid*

Manuel Díaz-Rubio García
*Catedrático Patología y Clínica
Médicas. Universidad Complutense
de Madrid*

Antonio Campos Muñoz
*Catedrático de Histología.
Universidad de Granada*

José Miguel García Sagredo
*Jefe del Servicio de Genética Médica.
Hospital Ramón y Cajal*

José Luis Carreras Delgado
*Catedrático de Medicina Nuclear.
Universidad Complutense de Madrid*

Ana M^a Villegas Martínez
*Catedrática de Hematología.
Universidad Complutense de Madrid*

Francisco José Rubia Vila
*Catedrático de Fisiología.
Universidad Complutense de Madrid*

Julián García Sánchez
*Catedrático de Oftalmología.
Universidad Complutense de Madrid*

Comité Científico

Pedro Sánchez García · Farmacología
Catedrático de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid

José Antonio Clavero Núñez · Obstetricia
*Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad
Complutense de Madrid*

Joaquín Poch Broto · Otorrinolaringología
*Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad
Complutense de Madrid*

Diego M. Gracia Guillén · Bioética
*Catedrático de Historia de la Medicina. Universidad
Complutense de Madrid*

Gonzalo Piédrola Angulo · Epidemiología Hospitalaria
*Catedrático de Microbiología y Parasitología. Universidad de
Granada*

Juan del Rey Calero · Microbiología y Parasitología Médica
*Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad Autónoma
de Madrid*

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández ·
Endocrinología Experimental
*Catedrático de Fisiología y Endocrinología Experimental.
Universidad Complutense de Madrid*

Emilio Gómez de la Concha · Inmunología Clínica
*Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Clínico de
Madrid*

Enrique Casado de Frías · Pediatría
*Catedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad
Complutense de Madrid*

Francisco José Rubia Vila · Fisiología
*Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de
Madrid*

Manuel Díaz-Rubio García · Medicina Interna
*Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad
Complutense de Madrid*

Guillermo Suárez Fernández · Ciencias Veterinarias
*Catedrático de Microbiología, Virología e Inmunología.
Universidad Complutense de Madrid*

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · Rehabilitación
*Catedrático de Rehabilitación. Universidad Complutense de
Madrid*

Miguel Lucas Tomás · Estomatología
*Catedrático de Estomatología Médica. Universidad
Complutense de Madrid*

José Luis Carreras Delgado · Medicina Física
Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez · Oftalmología
Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Enrique Moreno González · Cirugía General
Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad Complutense de Madrid

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería Sanitarias
Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y Parasitología Médica
Catedrática de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Enrique Blázquez Fernández · Biología Molecular
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Complutense de Madrid

Federico Mayor Zaragoza · Farmacia
Catedrático de Bioquímica. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid

Antonio Campos Muñoz · Histología
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

Carlos Seoane Prado · Ciencias Químicas
Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense de Madrid

Manuel Escudero Fernández · Ginecología
Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid. Catedrático de Cardiología. Universidad de Cantabria

Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Vicente Calatayud Maldonado · Neurocirugía
Catedrático de Neurocirugía. Universidad de Zaragoza

José Miguel García Sagredo · Genética Humana
Responsable del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal

Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas
Catedrático de Física Teórica. Universidad Complutense de Madrid

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y Geriátrica
Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense de Madrid

María Castellano Arroyo · Medicina Legal
Catedrática de Medicina Legal. Universidad de Granada

Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica
Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Universidad Autónoma de Madrid

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía Patológica
Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad. Autónoma de Barcelona

Ana María Villegas Martínez · Hematología y Hemoterapia
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

Luis Martí Bonmatí · Radiología y Radiodiagnóstico
Director del Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario La Fe, de Valencia

Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina
Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia. Doctor en Odontología,

José A. Obeso Inchausti · Neurología
Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.

Arturo Fernández-Cruz Pérez · Medicina Social
Catedrático de Medicina Interna. Universidad Complutense de Madrid

José Antonio Rodríguez Montes · Cirugía General
Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía Ortopédica
Jefe de Servicio de Traumatología de la Clínica CEMTRO de Madrid

Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva
Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Jorge Alvar Ezquerro · Medicina Preventiva y Social
Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III

Fernando Gilsanz Rodríguez · Anestesiología y Reanimación
Catedrático de Anestesia-Reanimación. Prof. Emérito. Universidad Autónoma. Madrid.

María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía
Catedrática de Anatomía y Embriología Humana. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Francisco Javier Burgos Revilla · Urología
Catedrático de Urología. Universidad de Alcalá.

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina de Brasil
Profesor titular Departamento de Oftalmología de la Universidad Federal de Sao Paulo

José Halabe Cherem · Presidente Academia de Medicina de México
Jefe del Servicio de Medicina Interna y jefe de la División de Medicina del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Graciela Lago · Presidente Academia de Medicina de Uruguay
Asistente, Profesora Adjunta al Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina Universidad de la República, Uruguay.

Rodolfo Armas · Presidente Academia de Medicina de Chile
Profesor titular Departamento de Medicina. Campus Occidente de la Universidad de Chile



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)

© 2022. 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

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

Producción



índice

LOS TEJIDOS ARTIFICIALES COMO MEDICINA DEL FUTURO ARTIFICIAL TISSUES AS MEDICINE OF THE FUTURE Miguel Alaminos	7
IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATÓLOGICO HOW TO IMPLEMENT THE PRECISION MEDICINE IN PATHOLOGY Santiago Ramón y Cajal; Javier Hernández-Losa; Jordi Temprana-Salvador; Josep Castellví-Vives	9
EVOLUCIÓN FILOGENÉTICA DEL CORAZÓN PHYLOGENETIC EVOLUTION OF THE HEART José Ramón de Berrazueta Fernández	16
CÁNCER DE PÁNCREAS, RADIÓMICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL: UNA REVISIÓN PANCREATIC CANCER, RADIOMICS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE: A REVIEW Luis Martí-Bonmatí	23
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN 2022 DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN 2022 Gonzalo López Roldán; Cristina Alba López; Carlos Taxonera	31
EXPERIENCIA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES EN EL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE PERSONAL EXPERIENCE ON ABDOMINAL ORGAN TRANSPLANTATION IN "DOCE DE OCTUBRE UNIVERSITY HOSPITAL" Moreno González E; Jiménez Romero C; Loinaz Seguro C; García Sesma A; Manrique Municio A; Calvo Pulido J et al.	36
LÍMITES Y DESAFÍOS DE LA CIRUGÍA UROONCOLÓGICA EN EL PACIENTE ANCIANO: UNA VISIÓN CRÍTICA SOBRE EL MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, VEJIGA Y RIÑÓN LIMITATIONS AND CHALLENGES OF URO-ONCOLOGIC SURGERY IN ELDERLY PATIENTS: A CRITICAL REVIEW OF THE MANAGEMENT OF PROSTATE, BLADDER AND KIDNEY CANCER Alberto Artilles Medina; Francisco Javier Burgos Revilla	43
ENHANCED SERUM MYELOPEROXIDASE LEVEL CORRELATES WITH CLINICAL FEATURES OF PARKINSON'S DISEASE EL AUMENTO DE LA MIELOPEROXIDASA SÉRICA SE CORRELACIONA CON DATOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Emilio Fernández-Espejo	56
POSTOPERATIVE BLOOD SALVAGE AFTER KNEE ARTHROPLASTY: ARE THEY STILL USEFUL? A RETROSPECTIVE COHORT STUDY RECUPERADORES DE SANGRE POSTOPERATORIOS TRAS LA ARTROPLASTIA DE RODILLA: ¿SIGUEN SIENDO ÚTILES? UN ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO Isabel Valbuena; Emilia Guasch; Nicolás Brogly; Renato Schiraldi; Jesús Díez; Fernando Gilsanz	67
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IS NOT ONLY A MOTOR NEURON DISEASE IMPACT OF THE SYMPATHOADRENAL AXIS LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA NO ES SOLO UNA ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA: IMPACTO DEL EJE SIMPATOADRENAL Ana Fernández; Luis Gandía; Antonio G. García	78
LINFOMA DE HODGKIN (LH). HISTORIA DE UN ÉXITO A LO LARGO DE 50 AÑOS HODGKIN LYMPHOMA (HL) A SUCCESS STORY OVER 50 YEARS José María Fernández-Rañada de la Gándara	88
PIROPOIKILOCYTOSIS HEREDITARIA HEREDITARY PYROPOIKILOCYTOSIS Silvia Escribano Serrat; Andrés Felipe Melo Arias; Jorge Martínez Nieto; Fiorella Medina Salazar; Celina Benavente Cuesta; Ana María Villegas Martínez, et al.	100
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	106

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL

DTM
DICCIONARIO
DE
TÉRMINOS
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

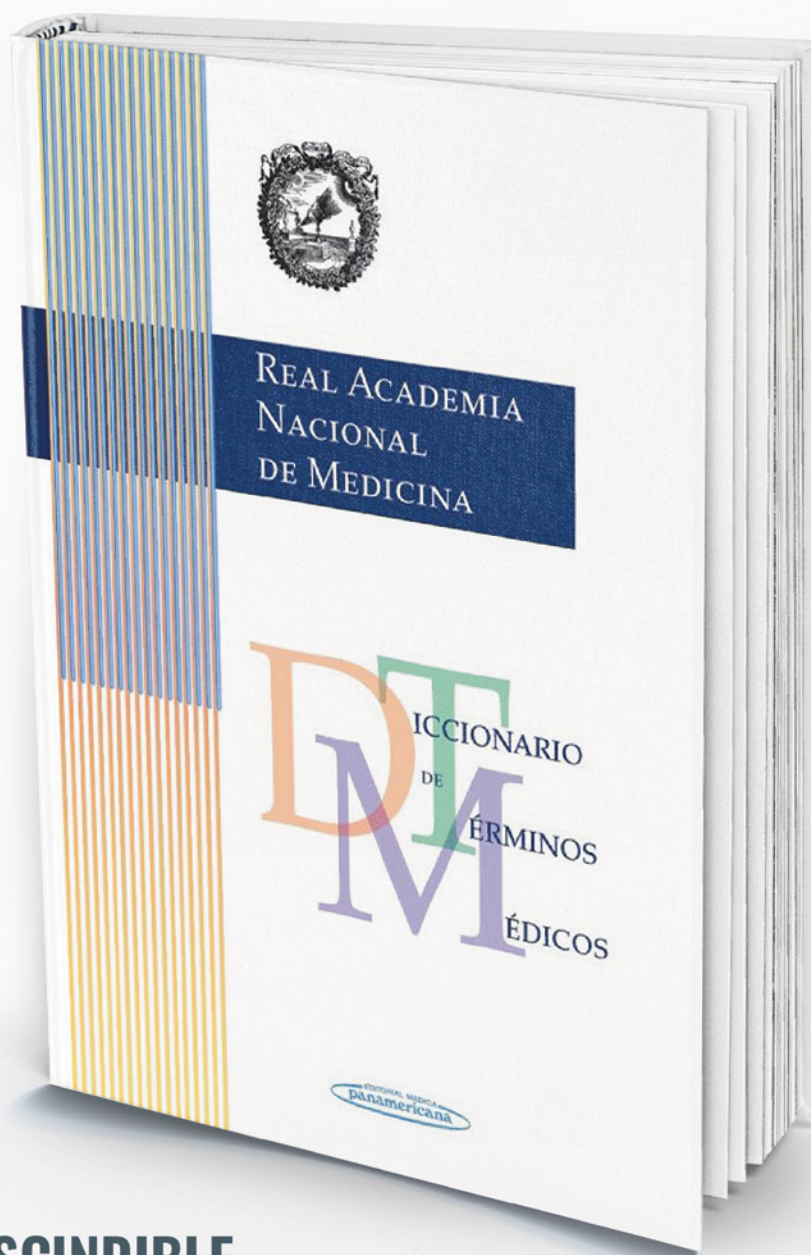
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

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

LOS TEJIDOS ARTIFICIALES COMO MEDICINA DEL FUTURO

ARTIFICIAL TISSUES AS MEDICINE OF THE FUTURE

*Miguel Alaminos**Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España*

El desarrollo de la medicina ha experimentado un avance exponencial en las últimas décadas. Las mejoras tecnológicas experimentadas en los campos de la bioingeniería han posibilitado el desarrollo de medicamentos innovadores para el tratamiento de enfermedades complejas para las cuales no existe un tratamiento plenamente eficaz. En general, en los últimos años hemos asistido al desarrollo de medicamentos innovadores para el tratamiento de todo tipo de enfermedades graves, incluyendo patologías oncológicas, inmunológicas o infecciosas, en el que participa la industria farmacéutica junto con las asociaciones de pacientes y las instituciones públicas de la Unión Europea (1).

Junto a otros tipos de medicamentos innovadores, es de destacar el enorme desarrollo que han experimentado los tejidos artificiales generados mediante ingeniería tisular (2), ámbito fundamental de la histología moderna (3). Basados en la mayor parte de los casos en una combinación de células y biomateriales, los tejidos artificiales pretenden reproducir de forma biomimética la estructura y función de los tejidos nativos (4). Para ello, los investigadores han diseñado complejos métodos basados en tecnologías de impresión 3D, nanoestructuración y otras técnicas avanzadas de biofabricación (5). A pesar de su complejidad, son numerosos los modelos de tejido artificial que han demostrado utilidad potencial como posibles sustitutos del tejido humano a nivel preclínico.

Sin embargo, los grandes avances logrados en el desarrollo básico de los tejidos artificiales no se han acompañado de logros similares a nivel clínico, y la mayoría de los productos descritos hasta la fecha están restringidos al nivel preclínico (6). Uno de los principales motivos de esta discordancia entre desarrollos básicos y clínicos es la enorme complejidad del marco normativo actual referente a las terapias avanzadas. De hecho, la consideración de los tejidos artificiales como medicamentos de terapias avanzadas supone un enorme reto a la hora de transferir estos productos a la clínica, incluyendo la necesidad de generar estos medicamentos en salas blancas (salas GMP) sujetas a estrictos requerimientos de fabricación, su aprobación como medicamento por las diferentes agencias nacionales del medicamento y la necesidad de evaluar su efectividad y bioseguridad mediante la realización, en la mayoría de los casos, de complejos ensayos clínicos. Junto a ello, la normativa obliga a obtener la aproba-

ción final de la Agencia Europea del Medicamento para la autorización de estos productos para uso farmacéutico (7).

A pesar de la dificultad derivada del actual marco regulatorio, el avance de las terapias basadas en tejidos artificiales es imparable. En estos momentos, la necesidad de buscar terapias eficaces para determinadas enfermedades que no cuentan con tratamiento curativo ha impulsado decididamente la investigación en el campo de las terapias avanzadas basadas en tejidos artificiales, existiendo en estos momentos diversos medicamentos tisulares aprobados para su uso clínico. En un estudio realizado en 2018, Cuende y colaboradores (7) identificaron 8 productos de terapias avanzadas aprobados para su comercialización por la Agencia Europea del Medicamento, siendo uno de ellos un producto de ingeniería tisular consistente en esferoides de condrocitos autólogos para el tratamiento de alteraciones del cartílago articular humano y dos de ellos, productos de terapia celular somática. Por el contrario, también se identificaron 4 productos previamente aprobados por la Agencia Europea del Medicamento que habían sido suspendidos o retirados por el propio fabricante debido a razones fundamentalmente comerciales. Entre estos 4 productos, había dos de ingeniería tisular relacionados con el uso de condrocitos autólogos y uno de terapia celular somática para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Todo ello refuerza la utilidad potencial de estas terapias y las dificultades relacionadas con su transferencia clínica.

En el contexto europeo, España ha sido pionera en el diseño y la aplicación clínica de productos de terapias avanzadas basados en tejidos artificiales. En concreto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado distintos productos de ingeniería tisular para investigación clínica en pacientes, tales como la córnea artificial utilizada en un ensayo clínico (8) o la piel artificial autóloga implantada como uso compasivo en grandes quemados (9). Aunque la compleja normativa referente a estos productos y la escasa implicación de la industria farmacéutica dificultan la traslación clínica de los tejidos artificiales y la comercialización de los mismos, el continuo desarrollo tecnológico está logrando que cada vez sean más los tejidos artificiales que están demostrando utilidad terapéutica potencial, y es de esperar que en los próximos años asistamos a un desarrollo exponencial de este tipo de medicamentos.

Autor para la correspondencia

Miguel Alaminos Mingorance

Universidad de Granada. Dpto. Histología, Facultad de Medicina

Av. Investigación 11, A5 · 18016 Granada

Tlf.: +34 958 243 515 | E-Mail: malaminos@ugr.es

La investigación realizada en las últimas décadas en el campo de los tejidos artificiales ha logrado dar respuesta a determinados problemas clínicos que carecían de alternativa terapéutica eficaz. Aunque aún son pocos los tejidos artificiales que han logrado superar todas las fases requeridas para su aprobación y comercialización, parece claro que estos tejidos formarán parte del arsenal terapéutico del futuro. Este fenómeno deberá acompañarse de programas formativos específicos en ingeniería tisular tanto para los profesionales responsables de su aplicación en pacientes en centros especializados, como de los profesionales sanitarios encargados del seguimiento de los pacientes en las consultas de atención primaria (10).

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman M, Wittelsberger A, De Magistris M-T. The Innovative Medicines Initiative moves translational immunology forward. *Eur J Immunol.* 2013; 43(2):298-302.
2. Martín-Piedra MA, Santisteban-Espejo A, Moral-Munoz JA, et al. An Evolutive and Scientometric Research on Tissue Engineering Reviews. *Tissue Eng Part A.* mayo de 2020; 26(9-10):569-577.
3. Ingeniería tisular, universidad y sistema de salud. Historia de una experiencia - Anales RANM [Internet]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España. 2019 [citado 18 de febrero de 2022]. Disponible en: https://anales-ranm.es/revista/2019/136_02/13602rev06
4. Hwang J, Jeong Y, Park JM, Lee KH, Hong JW, Choi J. Biomimetics: forecasting the future of science, engineering, and medicine. *Int J Nanomedicine.* 2015; 10:5701-5713.
5. Carriel V, Scionti G, Campos F, et al. In vitro characterization of a nanostructured fibrin agarose bio-artificial nerve substitute. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017; 11(5):1412-1426.
6. Niermeyer WL, Rodman C, Li MM, Chiang T. Tissue engineering applications in otolaryngology-The state of translation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020; 5(4):630-648.
7. Cuende N, Rasko JEJ, Koh MBC, Dominici M, Ikonomou L. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. *Cytotherapy.* 2018; 20(11):1401-1413.
8. Rico-Sánchez L, Garzón I, González-Andrades M, et al. Successful development and clinical translation of a novel anterior lamellar artificial cornea. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019; 13(12):2142-2154.
9. Egea-Guerrero JJ, Carmona G, Correa E, et al. Transplant of Tissue-Engineered Artificial Autologous Human Skin in Andalusia: An Example of Coordination and Institutional Collaboration. *Transplant Proc.* 2019;51(9):3047-3050.
10. Sola M, Sanchez-Quevedo C, Martín-Piedra MA, et al. Evaluation of the awareness of novel advanced therapies among family medicine residents in Spain. *PloS One.* 2019;14(4):e0214950.

Si desea citar nuestro artículo:

Alaminos M. Los tejidos artificiales como medicina del futuro. *An RANM.* 2022;139(01): 7-8. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.ed01

REVISIÓN

IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATÓLOGICO

HOW TO IMPLEMENT THE PRECISION MEDICINE IN PATHOLOGY

Santiago Ramón y Cajal; Javier Hernández-Losa; Jordi Temprana-Salvador; Josep Castellví-Vives

Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

Palabras clave:

Medicina precisión;
Centros referencia;
Patología digital;
NGS(next generation sequencing).

Keywords:

Precision medicine;
Reference centers;
Digital pathology;
NGS(next generation sequencing).

Resumen

La medicina de precisión tiene que basarse en 3 pilares: Un diagnóstico patológico correcto, un estadiaje preciso y unos biomarcadores que dirijan la terapia. Por tanto, para implementar una medicina de precisión correcta es fundamental optimizar el diagnóstico patológico, que pasa por la digitalización de las imágenes, que puede permitir la telepatología y la aplicación de algoritmos de patología computacional para objetivar la cuantificación de los biomarcadores en secciones tisulares.

En relación con los estudios moleculares, y dada variabilidad de lesiones moleculares existentes, es mandatorio realizar estudios de Secuenciación masiva (Next Generation Sequencing o NGS) para la búsqueda de biomarcadores que son dianas terapéuticas en gran parte de los tumores sólidos así como en sarcomas y tumores cerebrales para su diagnóstico diferencial.

Para implementar la tecnología de NGS y extenderla al mayor número posible de pacientes, es fundamental concentrar los estudios moleculares en pocos centros que puedan permitir una mayor experiencia en el manejo e interpretación de resultados por parte de los biólogos y patólogos, optimizar por tanto el coste por muestra y reducir los tiempos de respuesta desde la solicitud del estudio hasta el resultado final. En Cataluña, se ha centralizado en 5 laboratorios de anatomía patológica la realización de todos los estudios moleculares de secuenciación. Cada centro designado dispone de plataformas de NGS para dichos estudios. El circuito establecido se basa en el envío de muestras, junto con la información clínica pertinente. Los resultados obtenidos se deben integrar en el diagnóstico anatomopatológico del hospital de referencia. Semanalmente se realizan comités moleculares conjuntos con los centros de referencia. Esta concentración en red de los estudios patológicos y moleculares permite ampliar a toda la población dicho estudio molecular, independientemente de su lugar de residencia.

Abstract

The precision medicine has to be based on 3 pillars: 1. In a correct pathological diagnosis. 2. In precise tumor staging. 3. In the application of biomarkers associated with targeted therapy.

Therefore, for the first step to implement a correct precision medicine is mandatory to optimize the pathological diagnosis, which goes through the digitization of the images, which allow telepathology and the application of computational pathology algorithms to objectify the quantification of biomarkers in tissue sections.

In relation to molecular studies, it is mandatory to study NGS in most lung, colon and melanoma tumors, as well as sarcomas and brain tumors for their differential diagnosis.

To implement NGS technology and extend it to the largest possible number of patients, it is essential to concentrate molecular studies in a few centers that can allow more experience for biologists and pathologists, and also optimize the cost per sample. In Catalonia, by government decision, 5 pathological anatomy laboratories have been selected to carry out all the molecular sequencing studies of a community of almost 8 million inhabitants. The hospitals which depend on our Institution send us the samples and we return the molecular study in a week. The results obtained must be integrated into the pathological diagnosis of the referral hospital. Joint molecular committees are held weekly with the reference centers. This network concentration of pathological and molecular studies allows this molecular study to be extended to the entire population with a similar quality, regardless of their place of residence.

Autor para la correspondencia

Santiago Ramón y Cajal

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119 - 08035 Barcelona

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

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años ha habido un cambio sustancial en relación con la mortalidad atribuible a cáncer. Como se puede ver en el esquema de la gráfica adjunta, hasta mitad de los años 80 había una curva

ascendente de mortalidad de tipo exponencial y que en dicha época se aplanó de forma muy significativa (1). El conocimiento molecular de los tumores era muy incipiente, que no había terapias dirigidas y que por tanto esa disminución tan relevante de la mortalidad se puede atribuir a dos factores fundamentales. En primer lugar, el que la extirpación de los tumores se realizó con criterios más objetivos,

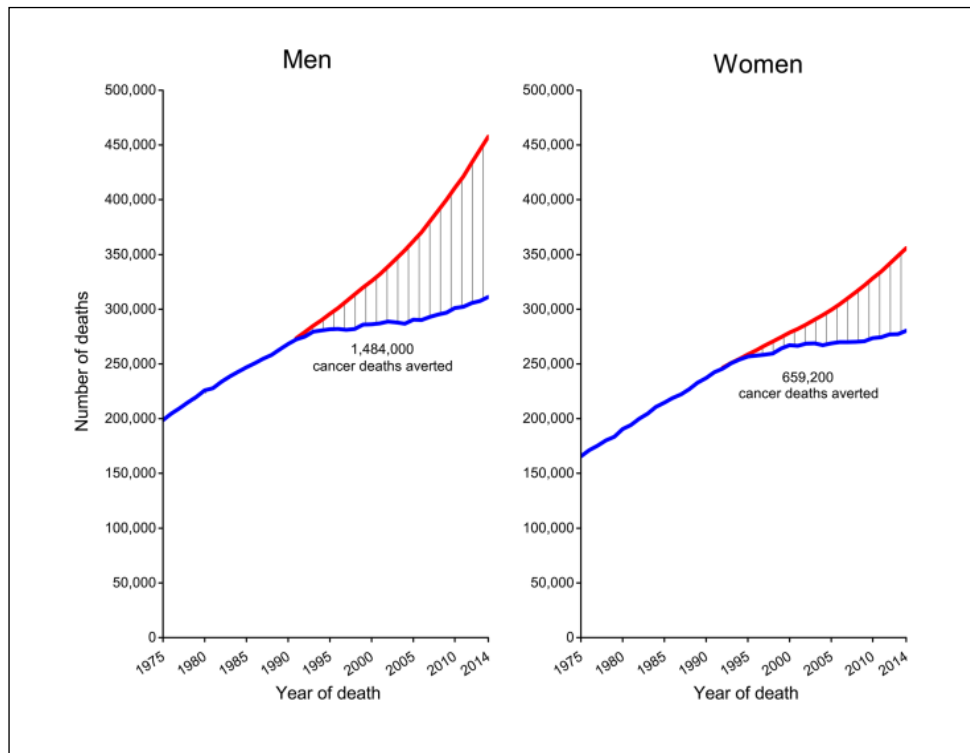


Figura 1.

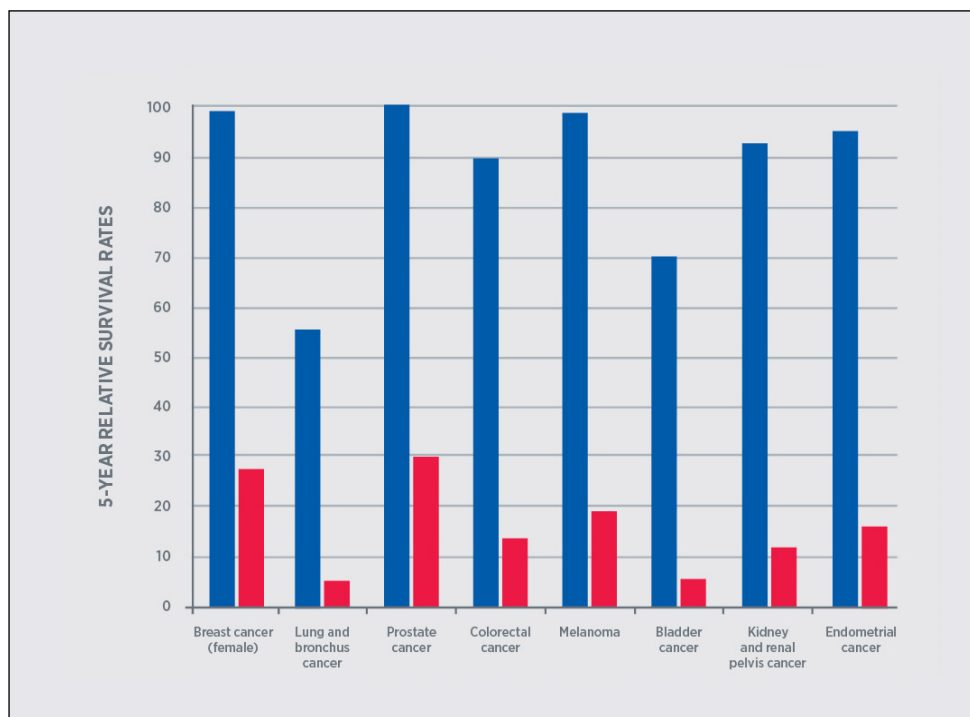


Figura 2. American Association for Cancer Research (AACR) Cancer progress report 2017

basados ya en imágenes radiológicas fundamentalmente. En segundo lugar, en que en la extirpación de las piezas se tenía muy en cuenta el estudio anatomopatológico, que incluía los márgenes de resección, así como el tipo de tumor y alteraciones del tejido normal circundante. En la actualidad, el pronóstico de la mayor parte de los tumores cuando son localizados en estadios precoces y sin desarrollar metástasis, es muy bueno (ver gráfico adjunto), pero en la mayoría la mortalidad sigue siendo muy elevada cuando ya desarrollan metástasis, llegando a supervivencias inferiores al 5% en algunos tipos de tumores, como pueden ser los de pulmón, páncreas y de otras localizaciones.

Por tanto, nos tenemos que preguntar por qué sigue siendo tan malo el pronóstico de los tumores cuando hay metástasis. La respuesta es complicada, pero pensamos que puede basarse en al menos 4 premisas importantes:

1. Por la gran heterogeneidad intertumoral existente (1), con cientos de tumores descritos y miles de variantes anatomopatológicas. Importante a tener en cuenta que dicha variabilidad sigue creciendo y la OMS sigue reclasificando tumores en función de alteraciones patológicas, así como de las nuevas alteraciones tumorales que se van describiendo y que pueden conferir características distintivas a determinados tipos de tumores, tanto a nivel biológico como de respuesta a terapias específicas.
2. Por la gran heterogeneidad intratumoral existente en la inmensa mayoría de los tumores (2,3,4,5,6). Dicha heterogeneidad en el seno del tumor implica que no en todas las áreas va a haber las mismas alteraciones genéticas y que por tanto, los estudios moleculares que hagamos dependerán fundamentalmente de la zona biopsiada, siendo en ocasiones no representativa del conjunto del tumor. Obviamente puede entenderse que los tratamientos no serán totalmente eficaces cuando la alteración no está presente en todo el tumor, o hay otras alteraciones en otras áreas que pueden conferir resistencia.
3. La presencia inevitable de pitfalls a nivel del diagnóstico y del tratamiento, en base a errores en el diagnóstico anatomopatológico, tanto por la interpretación de los patólogos como por los problemas técnicos, o por la manipulación preanalítica de la muestra. Asimismo es importante que dentro de estos pitfalls podamos interpretar y estudiar la presencia de factores de resistencia al tratamiento y que en la actualidad no son valorados en la mayor parte de las ocasiones.
4. Que la Medicina de precisión molecular, basada en el estudio de múltiples alteraciones moleculares, se realiza todavía de forma muy incipiente en nuestro entorno, con gran experiencia en alteraciones únicas, pero con poca evidencia de alteraciones coexistentes.

¿EN QUÉ SE BASA LA MEDICINA DE PRECISIÓN?

Se basa en 3 pilares fundamentales, según Paweletz (7):

1. En un diagnóstico anatomopatológico correcto.
2. En un estadiaje preciso de los tumores.
3. En la aplicación de biomarcadores asociados a la terapia dirigida.

En dichos pilares está claro el papel del patólogo, la importancia del radiólogo y del especialista en medicina nuclear para el estadiaje, así como la de los biólogos moleculares y bioinformáticos para el estudio de los biomarcadores.

¿QUÉ ES LO QUE HACEMOS HOY EN DÍA EN EL DIAGNÓSTICO?

Se hace un diagnóstico anatomopatológico clásico, basado en la interpretación subjetiva de los patrones histológicos al microscopio. Esta interpretación, al ser subjetiva, conlleva que pueda haber, y hay, discrepancias en la interpretación entre los diferentes patólogos que, según el tipo de patología, puede ser superior al 15-20% de los casos. Especialmente en tumores de partes blandas, tumores cerebrales, linfomas,....

Esta discordancia, que muy probablemente sea equiparable a la que sucede en cualquier otra de las especialidades clínicas, pensamos que se debe fundamentalmente a que la especialización de los patólogos se circunscribe generalmente al periodo de la residencia y no está suficientemente reglada la formación continuada. Esto conlleva que no haya conocimiento o familiaridad con las nuevas entidades, en un número significativo de profesionales. Asimismo, la necesidad de estudios moleculares y la precariedad de medios en algunos centros también contribuyen a esas discordancias reseñadas.

A nivel de biomarcadores, hoy en día y especialmente todo lo que se realiza a nivel tisular, el diagnóstico se basa en una interpretación subjetiva de los mismos, tanto a nivel de la expresión inmunofenotípica por inmunohistoquímica, como a nivel de las técnicas de hibridación in situ. Con esta interpretación también el nivel de discordancias es alto, y aquí es importante reseñar, no solamente la experiencia del patólogo, sino también los insuficientes controles de calidad. Por poner un ejemplo, en la Sociedad Española de Anatomía Patológica existe un excelente sistema de control de calidad con diferentes técnicas y, por ejemplo, en los controles de genes tan importantes como el HER2 para el cáncer de mama, o el ALK en cáncer de pulmón, el grado de discordancias en diferentes hospitales puede ser superior al 15%.

BIOMARCADORES, CONTEXTO TISULAR Y FACTORES DE RESISTENCIA

El estudio de los factores de resistencia asociados a terapias dirigidas, pensamos que es de extrema importancia a corto y medio plazo para optimizar los tratamientos, evitar efectos secundarios innecesarios y minimizar el coste de los tratamientos.

En el momento actual la FDA americana sólo tiene aprobados 2 tratamientos denominados agnósticos, es decir, que pueden ser aplicados a los pacientes independientemente del tipo de tumor que tengan: carcinoma, sarcoma, glioma,... Dichos marcadores son las translocaciones en los genes NTRK (NTRK 1, 2 y 3), y la presencia de inestabilidad de microsatélites fundamentalmente en carcinomas que pueden conllevar un tratamiento con inmunoterapia. El resto de los factores oncogénicos tienen que ser contextualizados en el tipo de tumor, dado que el efecto de los inhibidores dirigidos puede ser diferente y hasta contraproducente según el tipo de tumor. Por ejemplo, los inhibidores de la mutación de BRAF V600E, son eficaces en los melanomas que llevan dicha mutación. Por el contrario, tienen un efecto activador del tumor en los carcinomas de colon que llevan una mutación semejante.

En la actualidad hay nuevas alteraciones moleculares, algunas mutaciones específicas del KRAS (KRAS G12C), translocación del RET y de la neuregulina (NRG), que están en fase de validación por la FDA como eventuales marcadores también de tipo agnóstico en un futuro.

En relación con los biomarcadores y los factores de resistencia es importante ser conscientes de que, aunque haya activación de una diana terapéutica, puede haber y hay en ocasiones también factores que sabemos que pueden conllevar resistencia a la inhibición de la misma. Por ejemplo, en trabajos recientes en los que se han secuenciado más de 6.000 pacientes con tumores malignos diseminados, se han visto alteraciones accionables hasta en más del 30% de los mismos, pero el porcentaje varía mucho según el tipo de tumor. Por ejemplo, era frecuente encontrarlas en tumores uroteliales y, en cambio, se veían en menos del 65 de los tumores de páncreas y carcinomas de pulmón de células pequeñas. Lo que es muy reseñable de este trabajo es que en más del 10% se vieron varias alteraciones accionables concomitantes y especialmente que en más del 70% se detectaron mutaciones que podían conferir resistencia al tratamiento de la variante detectada. (8)

Estos son datos muy importantes a tener en cuenta y, por ejemplo, también con la inmunoterapia. Se sabe que un criterio importante para dar tratamientos con anticuerpos anti PD1 o PDL1, son los niveles de expresión de los mismos en los tumores. Pues bien, se sabe que aproximadamente el 50% de los tumores que tienen una alta expresión de PDL1 no van a responder. Por lo que conlleva efectos secundarios y de coste económico. Por ejemplo, se sabe que hay alteraciones tanto a nivel inmunológico, como en

la expresión de antígenos de compatibilidad en las células tumorales que no se estudia en la actualidad, alteraciones de factores microambientales, así como múltiples alteraciones genéticas conocidas, que su presencia pueden conllevar también resistencia (9,10) (ver tabla adjunta).

- EGFR (IL6/JAK/STAT3)
- ALK
- Met exon 14
- *STK11/LKB1*-Mutant
- PI3K or lack PTEN
- MAP/ERK (jun)
- B catenin
- Mdm2,...
- Cytokines *peIF4E* and *p38*.

¿CÓMO PODEMOS DISMINUIR, EN EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO, EL GRADO DE DISCORDANCIAS?

Pensamos que la única forma es concentrando la patología menos frecuente y/o con más dificultad diagnóstica (conlleva mayor subjetividad) con patólogos y/o centros de referencia diagnóstica. Especialmente tiene que estar indicado en tumores de partes blandas y hueso, neuropatología, nefropatología, patología pulmonar no tumoral, dermatología y gran parte de los tumores linfoides y hematopoyéticos.

¿CÓMO PODEMOS OPTIMIZAR, EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO Y DISMINUIR EL GRADO DE DISCORDANCIAS Y DIAGNÓSTICOS INSUFICIENTES?

Especialmente con la PATOLOGÍA DIGITAL.

Dicha patología consiste en digitalizar/escanear todas las biopsias para su estudio posterior, integrando programas de análisis de imagen. Dicha digitalización permite su estudio en pantallas de ordenador con todas las ventajas de poder ver simultáneamente varias áreas de la tumoración, correlacionarlo con datos radiológicos macroscópicos que pueden verse también de forma paralela.

Asimismo tiene la enorme ventaja de permitir la telepatología o la interconsulta entre diversos patólogos o centros de referencia, de una forma rápida y con alta seguridad para el paciente en el sentido de que no va a haber riesgo de pérdida de bloques y material cuando se trasladan de un centro a otro. Asimismo con la patología digital se puede

implementar la patología computacional, que consiste en el empleo de algoritmos que permitan la selección de aquellas células o marcadores positivos que haya en un tumor, de tal forma que se pueda posteriormente cuantificar de una forma reproducible.

Por último la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial, que pensamos que son de una gran utilidad para el futuro y que pueden ayudar muy mucho al diagnóstico diferencial de diversas entidades. (11,12,13)

¿CÓMO SE ESTÁ IMPLEMENTANDO LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN CATALUNYA?

En primer lugar con la digitalización de toda la red pública del Institut Català de Salut. En esta primera parte se pretende optimizar el diagnóstico anatomopatológico, que es el primer pilar de la medicina de precisión. Este proyecto fue auspiciado por los jefes de servicio de los 7 hospitales del ICS, apoyado desde un principio por los responsables del Institut Català de la Salut. El proyecto, denominado DIGIPATICS, fue diseñado para implementar la patología digital en todos estos hospitales con la idea de favorecer la telepatología y la interconsulta entre dichos centros para poder aplicar los beneficios de la patología digital, tanto a nivel computacional como de inteligencia artificial

Es un proyecto financiado con fondos europeos. Un proyecto FEDER de optimización del proyecto anatomopatológico en red que consiguió una financiación de más de 8.400.000€. Con dicho proyecto se han instalado más de 24 escáneres, que permitirá escanear más de 1.100.000 vidrios/

año, con un incremento presumible de un 10% anual. Asimismo se han instalado las diversas herramientas de soporte, plataformas de educación, servidores, equipos LAN y WAN, siendo en la actualidad probablemente la mayor red pública de patología digital del mundo.

En segundo lugar, en Catalunya, el tercer gran pilar de la medicina de precisión, que es el estudio de biomarcadores, se está realizando con la implementación de las técnicas de secuenciación masiva NGS en pacientes de todo el territorio de la Comunidad. Ha sido gracias a una pionera directriz del CATSALUT, en la que dicta que todos los estudios moleculares se agruparan en 4 grandes ámbitos (tumores sólidos, tumores hematológicos, tumores pediátricos o cáncer familiar. Dichos estudios se realizarán en centros seleccionados y en un número limitado. Cinco centros para los tumores sólidos, cinco para los hematológicos, dos para los tumores pediátricos y tres para el cáncer familiar, permitiendo de esta forma optimizar también los recursos, tanto de personal, como de tecnología y de coste por muestra. Esta directriz de empezó a implementar a partir de julio del 2021, donde ya los centros seleccionados tenían asignadas las diferentes áreas del territorio catalán para su coordinación y estudio molecular. Inicialmente se ha empezado por aquellos tumores donde hay tratamientos específicos contra dianas seleccionadas, especialmente en cáncer de pulmón, colon y melanoma. Asimismo, en dicha directriz también se va contemplar el estudio de todos aquellos tumores donde el estudio molecular en plataformas de secuenciación tipo NGS es fundamental para llegar a un diagnóstico anatomopatológico correcto. Es el caso de los sarcomas y los tumores cerebrales, donde la gran cantidad de alteraciones genéticas diferentes y entidades vinculadas a las mismas es obligatoria su realización para integrar un diagnóstico conjunto.

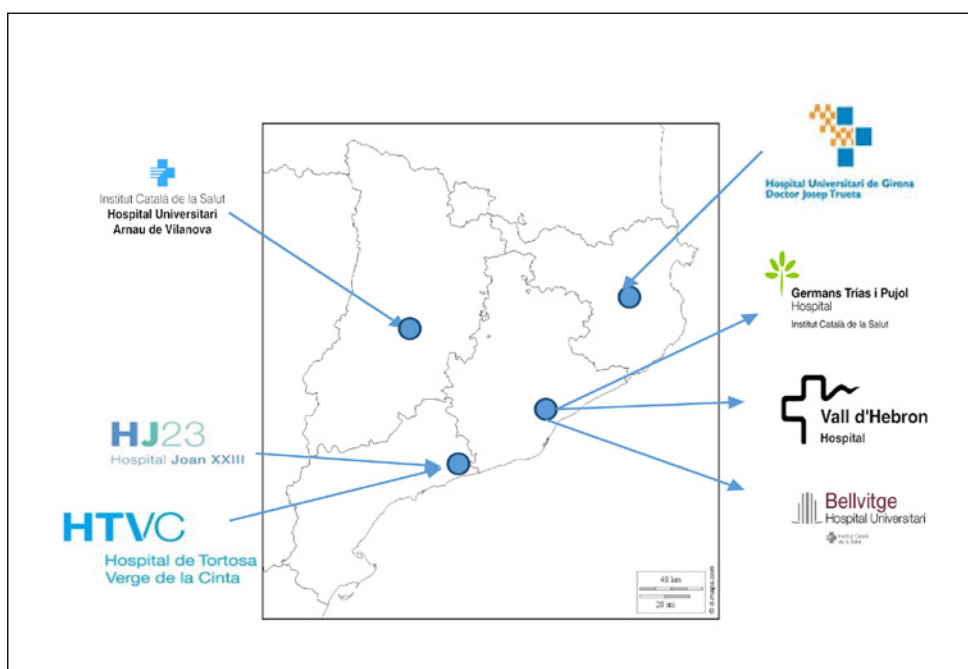


Figura 3.

La directriz del CatSalut muestra de forma muy detallada la composición de cómo tiene que estar organizado el estudio de los biomarcadores, con un comité de dirección, un comité científico, un comité asesor de tumores de oncología de precisión, así como los criterios de evaluación del programa. Es importante que desde el primer momento el comité científico sean elegidas todas aquellas alteraciones genéticas que tienen que contemplarse en los estudios de NGS en los diferentes tipos de tumores y también el compromiso de revisar periódicamente dichas alteraciones e incluir todas las nuevas que se vayan describiendo e incorporando al arsenal diagnóstico y terapéutico. Asimismo el CatSalut de forma directa va a financiar dichos estudios de NGS, realizando contratos con los centros de referencia designados en los que se perfila el número de pacientes a estudiar anualmente, así como el coste por muestra.

Para la correcta implantación de la patología de precisión se deben crear comités moleculares en los servicios de anatomía patológica, intrahospitalarios en los grandes centros e interhospitalarios con revisión periódica conjunta de los casos estudiados con los patólogos y biólogos de los hospitales que remiten los casos. Siempre el estudio molecular y la muestra vuelven al hospital de origen, donde los patólogos de allí deberán integrar los resultados en su estudio anatomo-patológico y sus oncólogos se encargarán del tratamiento que corresponda.

Es importante en los informes consensuar también para toda la comunidad autónoma los estudios moleculares en los que se distinguen claramente las alteraciones que se consideran accionables y dentro de éstas, las que son TIER1, es decir, aquellas que son financiadas por el sistema público, de las TIER2, que están aprobadas por la FDA o por el EMA pero todavía no hay financiación pública, y de todas aquellas que están todavía en fase de investigación clínica, especialmente en ensayos clínicos. El resto de alteraciones, sobre todo las de significado incierto, también se mencionan y se ponen en bases de datos compartidas a nivel internacional.

Por último, una reflexión sobre esta implementación de la patología digital y molecular en Catalunya, que pensamos que está marcando un hito de excelencia y sobretodo consiguiendo una equidad social muy relevante, dado que con las premisas comentadas, cualquier persona de Catalunya, independientemente de donde viva y del hospital que le toque territorialmente, va a tener acceso a un estudio molecular completo y, por tanto, a la mejor terapia posible.

Esta iniciativa contrasta con la situación en España en la actualidad, donde pensamos y esperamos que se ponga solución a corto plazo, tanto a nivel estatal como de las diversas comunidades autónomas. Hoy por hoy, en España no existe un procedimiento estandarizado ni un marco regulatorio específico para

el tema de los biomarcadores en la práctica clínica. Los test de biomarcadores no están en la cartera de servicios a nivel nacional y además, la cartera de servicios que tiene un fármaco que tiene que requerir de un biomarcador, no va a acompañar necesariamente de incorporación del test de dicho biomarcador para su aplicación clínica. Por tanto, cada comunidad autónoma e incluso cada hospital, puede incorporar de forma diferente y sin exigir procesos de calidad en numerosas ocasiones.

Por último también indicar que, dada la situación, durante muchos años las compañías farmacéuticas han actuado como financiadoras de los test, lo que nos ha permitido comenzar e impulsar el estudio de los biomarcadores, pero pensamos que debería ser asumido por las administraciones públicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal, A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7-30.
2. Jamal-Hanjani, M, Quezada SA, Larkin J, Swanton C. Translational implications of tumor heterogeneity. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(6): 1258-1266.
3. Polyak, K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest.* 2011; 121(10): 3786-3788. doi:10.1172/jci60534
4. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015; 27(1): 15-26.
5. Ramon y Cajal S, De Mattos-Arruda L, Sonenberg N, Cortes J, Peg V. The intra-tumor heterogeneity of cell signaling factors in breast cancer: p4E-BP1 and pEIF4E are diffusely expressed and are real potential targets. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(11): 937-941.
6. Ramon y Cajal S, Capdevila C, Hernandez-Losa J et al. Cancer as an ecomolecular disease and a neoplastic consortium. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017; 1868(2): 484-499.
7. Sholl LM, Oxnard GR, Paweletz CP. Traditional diagnostics versus disruptive technology: the role of the pathologist in the era of liquid biopsy. *Cancer Res.* 2020; 80(16): 3197-3199.
8. Flaherty KT, Gray R, Chen A et al. ; NCI-MATCH Team. The Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) Trial: Lessons for genomic trial design. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(10): 1021-1029.
9. Niu M, Yi M, Li N, Luo S, Wu K. Predictive biomarkers of Anti-PD-1/PD-L1 therapy in NSCLC. *Exp Hematol Oncol.* 2021; 10(1):18.
10. Conway JK, Kofman E, Mo SS, Elmarakeby H, Van Allen E. Genomics of response to immune checkpoint therapies for cancer: Implications for precision medicine. *Genome Med.* 2018; 10(1): 93.

11. Schüffler PJ, Geneslaw L, Yarlagadda DVK et al. Integrated digital pathology at scale: a solution for clinical diagnostics and cancer research at a large academic medical center. *J Am Med Inform Assoc.* 2021; 28(9): 1874-1884.
12. Yu KH, Zhang C, Berry GJ et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun.* 2016; 7: 12474.
13. Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci Rep.* 2016; 6: 26286.

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:

Ramón y Cajal S, Hernández-Losa J, Temprana-Salvador J, Castellví-Vives J. Implementación de la medicina de precisión en el diagnóstico anatomopatológico. *An RANM.* 2022;139(01): 9–15. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev01

EVOLUCIÓN FILOGENÉTICA DEL CORAZÓN

PHYLOGENETIC EVOLUTION OF THE HEART

José Ramón de Berrazueta Fernández

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

Palabras clave:

Asa;
Bulbo Ventricular;
Sistema circulatorio
abierto;
Sistema circulatorio
cerrado;
Corazón bicameral;
Corazón tricameral;
Corazón cuatro
cámaras.

Keywords:

Bulboventricular Loop;
Open circulatory
system;
Closed circulatory
system;
Bicameral heart;
3 chambered heart;
Heart four chambers.

Resumen

En 1859 Charles Darwin en su “*The Origin of Species*” formuló tres hechos que explican el principio de la evolución: la presencia de un antepasado común, la existencia de mutaciones genéticas ventajosas para la supervivencia y eliminación de las desfavorables o Selección Natural. El desarrollo embriológico del corazón de los mamíferos mejora la necesidad de captación del oxígeno exterior, su transporte y liberación en los tejidos, que existe en todos los seres vivos pluricelulares desde los más primitivos y posibilita la función de todos los órganos y sistemas. En los invertebrados, como insectos, artrópodos y moluscos, el sistema circulatorio abierto alcanza un desarrollo similar al de los estadios 10-13 de Carnegie humanos: tubos endocárdicos, tubo recto o primeras fases del Asa bulbo ventricular. En los vertebrados, el sistema cerrado de los peces, desarrolla corazones de tres y cuatro cámaras equivalentes a la fase de torsión del asa en los mamíferos, o quinta semana de desarrollo embrionario, apareciendo en los reptiles un modelo más próximo al de los mamíferos con diferencias como la partición incompleta de los ventrículos y el desarrollo de dos troncos aórticos en los cocodrilos. Aves y mamíferos alcanzan un grado de desarrollo embrionario de su corazón similar, con las cuatro cámaras y el tronco cono septados, que separan la circulación sistémica y pulmonar. Todo el desarrollo embriológico del corazón humano se completa entre el día 20 y 60 de gestación, concluyendo en la fase fetal su crecimiento junto al resto del organismo.

Abstract

In 1859 Charles Darwin in his “*The Origin of Species*” formulated three facts that explain the principle of evolution: the presence of a common ancestor, the existence of advantageous genetic mutations for survival and the elimination of unfavorable ones or Natural Selection. The embryological development of the mammalian heart improves the need for external oxygen uptake, transport and release in the tissues, which exists in all multicellular living beings from the most primitive and enables the function of all organs and systems. In invertebrates, such as insects, arthropods and molluscs, the open circulatory system reaches a development similar to that of human Carnegie stages 10-13: endocardial tubes, straight tube, or early stages of the bulboventricular loop. In vertebrates, the closed system of fish develops hearts with three and four chambers equivalent to the torsion phase of the loop in mammals, or the fifth week of human embryonic development, with a model closer to that of mammals appearing in reptiles with differences such as the incomplete septation of the ventricles and the development of two aortic trunks in crocodilians. Birds and mammals have reached a similar degree of embryonic development of their hearts, with four septate chambers, the same as the Cono Truncus one, and which separate the systemic and pulmonary circulation. All the embryological development of the human heart is completed between days 20 and 60 of gestation, concluding in the fetal phase its growth together with the rest of the organism.

INTRODUCCIÓN

En 1859 Charles Darwin publicó “*The Origin of Species*”. Nos permitió entender que las especies no son permanentes, ni inmutables y que no fueron creadas. Hace más de tres mil millones de años (“mda”)

comenzó la vida unicelular. Durante centenares de “mda” han ido apareciendo a partir de un antepasado común los 40 Filos de especies animales que conocemos(1). Las mutaciones genéticas produjeron los cambios que favorecieron la supervivencia, mientras que mutaciones deletéreas permiten eliminar al individuo que la sufre (Selección Natural)(2).

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

LA EVOLUCIÓN EMBRIOLÓGICA

Toda la evolución, según Darwin, se realiza de forma gradual y continua, sin cambios abruptos, y se refleja en el desarrollo embriológico de un órgano que muestra que en antepasados remotos, ese órgano alcanzó un desarrollo completo que aparece reflejado en algún estadio del desarrollo embriológico en especies superiores(1).

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL CORAZÓN HUMANO

El desarrollo embrionario del corazón, se debe asociar con clasificaciones de estadificación general de los embriones (3) como los 23 estadios de Carnegie que se completan en 56-60 días, (4). Añadiendo a las características anatómicas el tiempo de desarrollo y el tamaño del embrión en cada etapa (5).

En las dos primeras semanas de desarrollo embrionario no hay vestigios de corazón ni grandes vasos. A partir del día 20, (estadio 9 de Carnegie) el embrión mide 1,5 a 2,5 mm se inicia el desarrollo embrionario del corazón. Se esbozan dos primordios cardíacos, a la derecha e izquierda de la línea neural primitiva del disco embrionario, crecen uniéndose por su parte cefálica, conformando un cuerpo cardiogénico en forma de herradura. El día 21, los primordios, forman dos tubos endocárdicos individuales, a ambos lados de cresta neural.

Estadio 10 de Carnegie (días 22-23; 3 mm). Los dos tubos se fusionan en el centro de la cavidad celomática pericárdica, dando lugar a un tubo único, el Tubo Recto (TR), con material genético de ambos lados. Es el vestigio del Ventrículo Primitivo (VP) o futuro ventrículo izquierdo (VI). Conecta caudalmente con las aurículas primitivas derecha e izquierda que permanecen individualizadas hasta el corazón desarrollado. Se separan del VP, por los surcos atrioventriculares (AV) (6,7) (Figura 1).

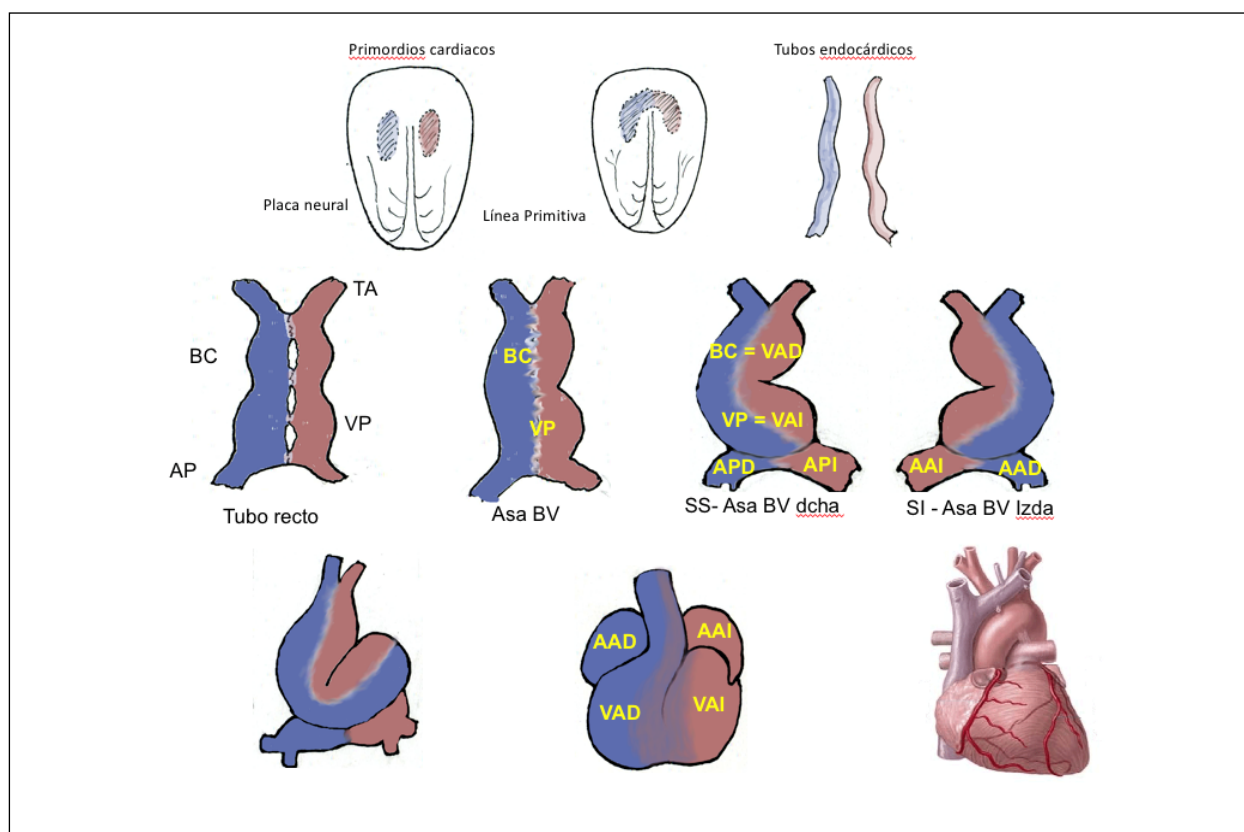


Figura 1. Esquema de desarrollo embrionario del corazón humano, desde la fase de primordios cardíacos en el embrión de estadio 9 de Carnegie, 20 días de gestación y embrión de solo 1,5 a 2,5 mm de longitud. La fase de Tubo recto se forma a los 22 – 23 días en embriones de hasta 3,5 mm y estadio 10 de Carnegie. Entre los días 26 y 30 se está formando el Asa Bulbo Ventricular. Las aurículas primitivas permanecen caudales e independientes a cada lado; el Ventrículo Primitivo (VP) (Futuro Ventrículo anatómicamente izquierdo) (VAI) y el Bulbus Cordis (BC) (futuro ventrículo anatómicamente derecho) (VAD) están separados por el surco interbulbo ventricular (BV). Cefálicamente el material celular está incorporando el Truncus que dará origen a los segmentos proximales de aorta y pulmonar. La desaparición del surco Inter BV derecho con profundización del izquierdo, produce un asa flexionada a la derecha. Si los surcos derecho e izquierdo se borran y profundizan en sentido opuesto se forma un asa BV a la izquierda. En el estadio 13 de Carnegie con 4-6 mm, superando los 30 días de gestación se comienza a producir la torsión del asa. El BC va descendiendo por delante del VAI, a la par que las aurículas se desplazan de la posición más caudal a una situación dorsal y cefálica con respecto al VAI con el que conectan. En el estadio 20 se ha completado la embriogénesis del corazón con la septación de las aurículas, ventrículos y tronco cono.

Craneal al Tubo Recto aparece el Bulbus Cordis (BC), futuro ventrículo derecho (VD). Se separa del VP por el surco inter bulbo ventricular (BV). Se seguirá incorporando cefálicamente el Cono o cámara de salida ventricular, que más adelante conecta con el Truncus que dará origen al tronco principal de la aorta y pulmonar, que se unirán a los arcos branquiales o aórticos de los que se originan el cayado aórtico, las ramas de la arteria pulmonar y distintas arterias sistémicas supraaórticas (Figura 1).

Día 25 (estadio 12 de Carnegie. Días 22 y 28; 3-5 mm) el TR inicia una flexión y torsión dentro de la cavidad celómica pericárdica. Profundiza el surco inter BV izquierdo y va desapareciendo el derecho. Se forma así, el Asa BV a la derecha. En un proceso ininterrumpido el Asa BV, se torsiona hacia delante; el BC se traslada hacia abajo, a la derecha y por delante del VP y va apareciendo el cono y el tronco. El VP va ascendiendo por detrás (y con él las aurículas) del BC (Figura 1).

Las aurículas están conectadas con el VP y este con el BC que cefálicamente se continúa con el tronco cono (TC) o cámara de salida del BC. Las posibles futuras anomalías congénitas en el corazón desarrollado es más fácil que sean por detención que por sobrepasar el desarrollo normal. Por eso diagnosticamos doble cámara de entrada de ventrículo izquierdo (VI) (o ventrículo único) y doble cámara de salida del ventrículo derecho (VD), y es una rareza una doble salida del VI o doble entrada del VD.

Las aurículas se desplazan de la posición más caudal a una posición dorsal y craneal respecto al VP. Delante de las aurículas se apoya el TC, que comprime ligeramente la aurícula. En ese punto comienza a desarrollarse el *septum primum* que dividirá las aurículas. Por detrás se forma un pequeño receso, el seno venoso, en el que desembocan las venas onfalomesentéricas (umbilicales), vitelinas y cardinales y en el corazón desarrollado en el cuerno derecho del Seno Venoso lo harán las Venas Cavas y en el izquierdo las venas pulmonares.

Simultáneamente comienza la tabicación de las aurículas, de los ventrículos, del tronco cono de salida, y la delineación de las válvulas aurículo-ventriculares (AV) y las sigmoideas. Aparecen los cojines endocárdicos AV dorsal y ventral, que dividirán el canal AV cuando se fusionen en orificio derecho e izquierdo. Se ensanchará a la derecha, lo que incorporará la cámara de entrada al futuro VD. El cono posterior se incorporará al VP para proporcionar cámara de salida al futuro VI. (Figura 2)

En el interior del surco BV izquierdo se forma una cresta prominente denominada espolón BV que separa las paredes contiguas del BC y VP y que llegará a reabsorberse. En el interior de la punta cardiaca entre el VP y el BC comienza a desarrollarse el septo o tabique interventricular (IV) primitivo (TIVP). Entre el TIVP y el espolón BV se forma el orificio o comunicación interventri-

cular (CIV) primitiva, que conforme vaya desarrollándose el septo llegará a desaparecer, persistiendo al final del desarrollo embrionario solo la CIV subaórtica membranosa, que se cerrará con material genético de varios orígenes del tabique IV.

Final de la cuarta semana, (Estadio 13 de Carnegie días 28 a 32. 4-6 mm) ya están formadas las cuatro cavidades cardíacas primitivas y establecida la circulación embrionaria y extraembrionaria. Está completándose el *septum interauricular* (IA), y comienzan a excavarse las bolsas trabeculadas a ambos lados del TIVP, que crecerá hasta encontrarse con los cojines endocárdicos cerrando el *ostium primum* y las crestas conales que acabarán cerrando la CIV primitiva. La CIV membranosa subaórtica, será la última comunicación en cerrarse. (Figura 2)

Días 32 y 33 (7 mm) (Estadio 14 de Carnegie) , septación del TC por las crestas tronco conales, que giran 180° y dividen el TC en cámara de salida de los ventrículos y troncos arteriales de aorta y pulmonar. El cono anterior conecta con el tronco posterior y este con el sexto arco aórtico que da origen a las ramas de la arteria pulmonar. El cono posterior, con el giro de las CTC conecta con el tronco anterior, y este con el 4º arco aórtico que origina el cayado aórtico. (Figura 2).

El VD adquiere la cámara de entrada al expandirse el canal AV hacia el BC-VD cuando se inicia la división de los septos, IA e IV. La septación conal, incorpora el cono posterior al VP, o cámara de salida del VI. En la **semana 7 Días 51-53. (18 – 22 mm) (estadio 20)** se ha completado el desarrollo embrionario del corazón.

EVOLUCIÓN FILOGENÉTICA DEL CORAZÓN

Hace tres mil millones de años (“mda”), 1500 después de que se formara la Tierra, comenzó la vida con la aparición de células eucariotas o nucleadas unicelulares. Hace unos 800 “mda”, aparecieron animales pluricelulares con simetría radial(8). A partir de estos animales, en el transcurso de centenares de “mda” fueron apareciendo nuevas especies de animales invertebrados y vertebrados. Muchas de ellas se han extinguido.

Todos los animales precisan de un sistema circulatorio capaz de transportar oxígeno y nutrientes. Necesita un fluido circulante (sangre o hemolinfa), vasos sanguíneos y uno o varios corazones. Según cómo circule el fluido el sistema puede ser abierto o cerrado. Sistema circulatorio abierto: lo tienen muchos invertebrados. El corazón impulsa la hemolinfa por arterias al espacio cavitario o hemocele, donde se intercambian nutrientes, gases y desechos y retorna al corazón por venas. El sistema circulatorio cerrado lo poseen anélidos, cefalópodos y vertebrados. El corazón impulsa la sangre por el sistema arterio-venoso.

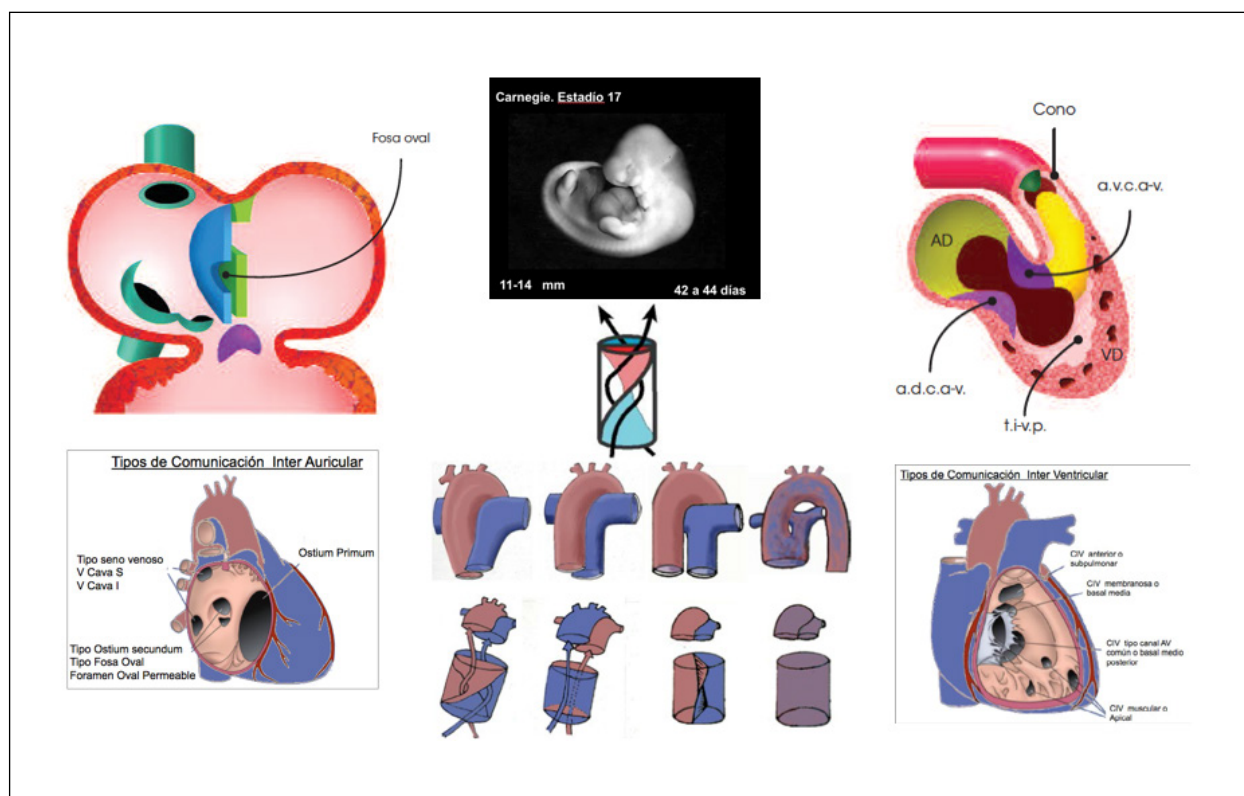


Figura 2. Entre los estadios 17 y 20 de Carnegie, el embrión alcanza los 22 mm y llega a los 56 - 60 días. En ese tiempo se va produciendo la septación de las aurículas (septum primum, con desarrollo y cierre más tarde del ostium primum y perforación del ostium secundum). A la derecha del septum primum se delamina el septum secundum, que forma el limbo de la fosa oval, que permite comunicar la AAD por la fosa oval al espacio inter septal, y paso por ostium secundum a la AAI. Esta circulación fetal se interrumpe con el nacimiento, adosándose ambos septos y cerrando la comunicación por la fosa oval. Los defectos de la septación originan las comunicaciones interauriculares. En la punta del asa BV comienza a crecer el tabique interventricular primitivo, que va alineándose paulatinamente con las crestas conales que están dividiendo la cámara de salida en la parte anterior con incorporación del cono posterior al VAI. Los cojines endocárdicos están cerrando la separación del anillo aurículo ventricular, aportando la cámara de entrada al VAD. La última comunicación en cerrarse entre los dos ventrículos es el septum membranoso, en posición subaórtica. Los defectos de septación interventricular produce las Comunicaciones Inter ventriculares (CIV), musculares o apicales, anteriores o subpulmonares, membranosas o subaórticas y del canal aurículo ventricular. Las crestas tronco conales se desarrollan al tiempo que se están cerrando los tabiques IA e IV. Las crestas giran 180° haciendo que el cono anterior (VAD) se continúe con el tronco posterior que conecta con el 6° arco aórtico que serán el origen de las ramas de la arteria pulmonar. El cono posterior conecta con el tronco anterior y este con el 4° arco que origina el cayado aórtico. Si las crestas no giran producen una transposición de las grandes arterias (Aorta emerge de VAD y Pulmonar de VAI). Si giran parcialmente la Aorta y pulmonar se colocan lado a lado y normalmente emergen ambas del VAD, no hay un cono posterior que se incorpore al VAI. Si no se desarrollan crestas la anomalía que produce es un tronco común.

CORAZÓN EN LOS INVERTEBRADOS

Entre los invertebrados que no tienen simetría radial se encuentran los Poríferos, como las esponjas. Aparecieron hace 640 "mda" carecen de verdadero sistema circulatorio y realizan el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos directamente con el medio acuático en el que viven y con sus células, mediante difusión. Carecen también de sistema respiratorio(9).

Los platelmintos (gusanos planos), aparecieron hace 540-500 "mda". Son precursores de los gusanos. Primeros representantes de animales

con simetría bilateral (10). No tienen todavía un sistema circulatorio con órganos específicos.

Los Anélidos como las Lombrices de tierra, aparecieron hace 650 a 570 "mda". Tienen ya un sistema circulatorio cerrado con un gran vaso dorsal y otro ventral, comunicados por vasos transversales. Todos los vasos se contraen rítmicamente. Los vasos transversales anteriores son los arcos aórticos y actúan como pequeños corazones (11) Respiran por difusión a través de la piel.

Su sistema circulatorio puede corresponder con el desarrollo de los dos tubos endocárdicos bilaterales en los embriones de los mamíferos.

Insectos

Los primeros insectos aparecieron en la Tierra hace 480 “mda”. Su sistema circulatorio es abierto. Con un vaso dorsal con dos partes una caudal hacia el hemocele abdominal, en medio el corazón capaz de contraerse muy rápidamente y enviar la hemolinfa por el vaso cefálico a la cavidad o hemocele craneal. La respiración la realizan directamente por un conjunto de tubos abiertos al exterior por unos orificios, espiráculos, en tórax y abdomen. Presentan también corazones pulsátiles accesorios independientes para ayudar a la circulación en la raíz de las alas (moscas) o extremidades (langostas) (12).

Los **crustáceos** aparecieron hace 540 “mda”. Presentan varios tipos de sistemas cardiovasculares. Desde conductos peristálticos primitivos en pequeños organismos del plancton a un sistema circulatorio pulsátil complejo con hemocianina como vehículo del oxígeno, en decápodos (cangrejos, langostas) que poseen un corazón situado en el tórax, dentro de un pericardio rígido al que se fijan por ligamentos elásticos, que le facilitan la diástole. La sangre venosa llena el interior del pericardio y en diástole ingresa al ventrículo a través de canales en la pared del miocardio. En sístole cierra estos orificios y eyecta la sangre a las aortas anterior y posterior. Las branquias, situadas en el territorio venoso, hacen que la sangre que recibe el corazón sea sangre arterial. Como los mamíferos, poseen un sistema neuro hormonal para el control de la frecuencia y el volumen latido (12).

Moluscos

Aparecieron hace 530 “mda”. Existen unas 100.000 especies y unas 30.000 se han extinguido. Salvo en los cefalópodos, el sistema circulatorio es abierto. El corazón, según la especie, tiene 2 ó 3 cavidades, un ventrículo y una o dos aurículas. Impulsa la hemolinfa por arterias hasta espacios o senos abiertos de donde la recogen las venas, en su trayecto se oxigena en las branquias y vuelve así al corazón.

Los **cefalópodos** (pulpos, calamares, sepias) tienen un sistema circulatorio cerrado. Presentan dos corazones branquiales que impulsan la hemolinfa a las branquias, donde se oxigena antes de pasar a las aurículas (12).

Ciclóstomos, (Peces primitivos)

Los Ciclóstomos (boca circular), aparecieron hace 510 “mda”. Los representantes actuales son los **Agnatos** (sin mandíbula) como las Lampreas. E sistema circulatorio es cerrado con un Corazón tricameral (Seno venoso, aurícula y ventrículo). Cuando se ha desarrollado aparece plegado, con una flexión en S en el plano sagital y en U en el transversal. El Seno venoso y la aurícula pasan a posición dorsal e izquierda; el ventrículo y BC (que puede desaparecer), pasan a la derecha. Arterias, capilares y venas completan el sistema CV. Desde el

punto de vista evolutivo corresponde con la etapa de ASA BV de los mamíferos.

Peces

Los primeros peces con mandíbulas (gnatóstomos) aparecieron hace 485 “mda”. Tienen un sistema circulatorio con un corazón bicameral, aurícula y ventrículo. Este envía la sangre a las branquias donde los capilares la envían al resto del organismo y luego regresa al corazón. Filogenéticamente este corazón es similar a la fase embrionaria en los mamíferos de TR tras la fusión de los tubos endocárdicos.

Anfibios

Sapos, ranas y tritones evolucionaron hace 365 “mda” de su ancestro sarcopterigio (peces de aletas carnosas). Durante más de 100 “mda” fueron los vertebrados dominantes, hasta que aparecieron los reptiles. Su sistema circulatorio es un doble circuito a diferencia del circuito simple de los peces. Este sistema doble evolucionó para poder aportar un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos mediante la separación de la sangre en el pulmón para ser oxigenada y pasar al circuito sistémico.

El corazón de los anfibios es una modificación del corazón rectilíneo de los peces (senovenoso, atrio, ventrículo y cono arterioso). Los anfibios poseen un corazón tricameral Seno venoso-AD, AI, ventrículo, y cono arterioso. La sangre de los pulmones entra por vena pulmonar a la AI, de ahí al VI, y se eyecta al organismo a través del cono arterioso (parte proximal de Ao ventral). El cono arterioso posee una válvula espiral musculosa, con una parte anterior y otra posterior. El ventrículo bombea sangre sistémica hacia los pulmones y sangre oxigenada hacia el resto del organismo a través de varias arterias y arcos arteriosos.

En relación al corazón de los mamíferos, el corazón de los anfibios podría corresponder a la fase post asa bulbo ventricular en que se ha comenzado a dividir el septo interventricular y también han aparecido las crestas TC. Clínicamente este tipo de corazón correspondería con un ventrículo único (doble cámara de entrada de VI) con un tronco común, difícilmente viable.

Reptiles

Aparecen hace unos 270 “mda”, a partir de un Batracio, el Eryops que medía 1,50 m de longitud. Los reptiles al pasar del medio acuático al terrestre, necesitaron desarrollar pulmones y circulación pulmonar. No existe un modelo único, sino que el corazón de los reptiles está condicionado por la anatomía del tipo de reptil y su fisiología condicionada por el medio en que desarrolla su vida, acuáticos, terrestres o combinados. Un “típico” corazón reptiliano de tortugas y saurios tiene tres cámaras, dos aurículas (derecha e izquierda) y un ventrículo.

CORAZÓN EN LOS VERTEBRADOS

Los vertebrados salieron del medio acuático al terrestre hace 350 “mda”. Tuvieron que respirar aire y hacer frente a las fuerzas gravitacionales, características que explican la amplia variedad de morfologías del corazón entre los vertebrados. Desarrollaron un corazón multicámara con un sistema vascular cerrado con capilares, recubierto por endotelio, sangre con células características, eritrocitos con hemoglobina, leucocitos y células y factores de coagulación.

Las Aves derivan de los saurios terópodos, al final del Jurásico, hace unos 150 “mda”. Las aves poseen un corazón de cuatro cámaras y un sistema arterio-venoso con circulación pulmonar y sistémica. A diferencia del sistema de los mamíferos en las aves los eritrocitos son nucleados.

Mamíferos

Los primeros mamíferos aparecieron hace 205 “mda” y desarrollaron el corazón con cuatro cámaras, característico también de los humanos que hemos descrito en su desarrollo embriológico.

En **conclusión** todos los grupos animales, desde los más primitivos, desarrollaron algunas características en sus sistemas cardio vasculares, que fueron ventajosas para su supervivencia y la aparición a lo largo de millones de años, de nuevas especies que progresivamente permitieron que se alcanzara el desarrollo del sistema cardiovascular de los mamíferos culminado en el humano, que permitió el desarrollo de un sistema nervioso central inteligente gracias a mantener una circulación sistémica y pulmonar y unas constantes cardiovasculares como la Tensión arterial y el Gasto cardiaco. (Figura 3).

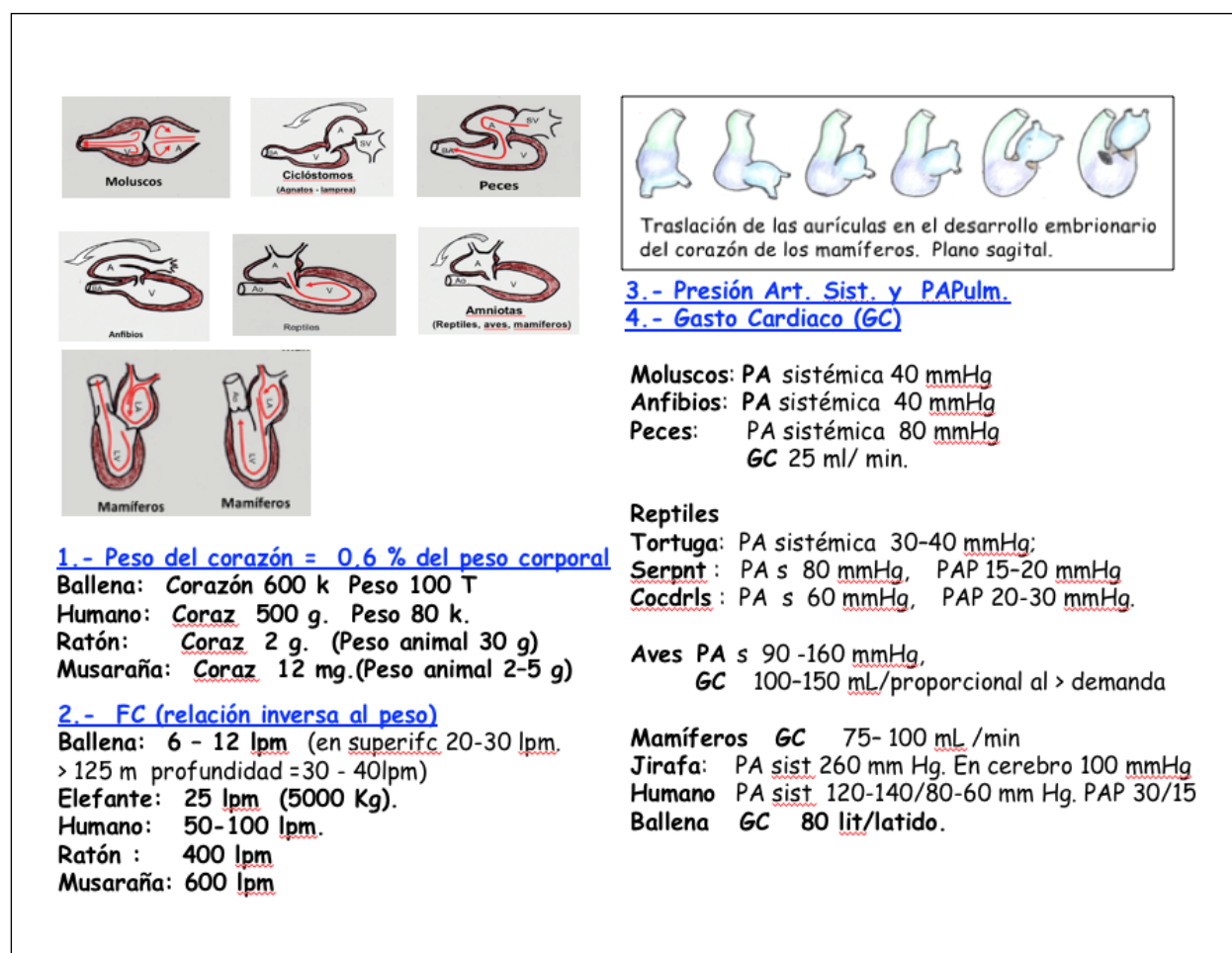


Figura 3. La función del Corazón y del Sistema CV es la misma a lo largo de toda la evolución filogenética. La flexión del asa bulbo ventricular (BV) y la conexión aurículo ventricular en los distintos filos animales se corresponde con algún momento de la evolución del asa BV en los mamíferos. El primer dato anatómico, el peso del corazón alcanza el 0,6% del peso corporal en cualquier animal. La frecuencia cardíaca regular y rítmica es característica de todos los corazones, incluso desde las formas más primitivas de los artrópodos. Los animales de más peso desarrollan frecuencias más bajas. Los más pequeños ultrarrápidas. Con estas frecuencias tan variables según el peso, mantienen el Gasto cardíaco o volumen minuto (volumen latido multiplicado por la frecuencia por minuto). Con ese gasto cardíaco mantienen la perfusión de todos los órganos porque desarrollan una presión arterial sistémica adecuada y una baja presión pulmonar en los animales que con presión sistémica relativamente elevada, han desarrollado pulmones para mejorar la función respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charles Darwin. The origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. John Murray, Albemarle street. London.1859.
2. Sánchez Ron J.M. Charles Darwin (1809-1882) Su obra y su mundo. En M Charles Darwin: Una vida y una visión del mundo. Sánchez Ron J.M (editor). Instituto de España, Madrid. 2009. 9-74
3. Mall F.P. On stages in the development of human embryos from 2 to 25 mm long. Anat. Anz., 1914; 46: 78-84.
4. O'Rahilly R. Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. Europ. J. Obstet. Gynecol Reprod Biol. 1979; 9: 273-280.
5. Jatsu Azkue J. External surface anatomy of the postfolding human embryo: Computer-aided, three-dimensional reconstruction of printable digital specimens J Anat. 2021; 239: 1438-1451.
6. Berrazueta Fernández J.R. Berrazueta Sánchez de Vega A, Gutiérrez Escalada B, Viadero Ubierna M. Recuerdo embriológico del corazón y su alteración en las cardiopatías congénitas. En Libro de Cardiología de Valdecilla. Edit. J R Berrazueta; Edit asociado JA Vázquez de Prada. Edit Grupo Teiba. Guarnizo Cantabria. 2017. 521-534.
7. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H, Riera-Kinkel C. Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Primera Parte). Rev Mex Pediat 2012; 79 : 92-101.
8. Laos R, Benner S. El origen de la vida y la primera molécula capaz de replicarse a sí misma. Rev Química PUCP, 2014, 28: 24-33.
9. Gold DA Grabenstatter J, Mendoza A, Riesgo A, Ruiz Trillo I, Summons RE. Sterol and genomic analyses validate the sponge biomarker hypothesis PNAS 2016; 113: 2684-2689.
10. Ruiz Trillo I, Riutort M, Littlewood DTL, Herniou EA, Baguña J. Acoel flatworms: earliest extant bilaterian Metazoans, not members of Platyhelminthes. Science 1999; 283(5409):1919-23. doi: 10.1126/science.283.5409.1919.
11. Nanglu K, Caron JB. A New Burgess Shale Polychaete and the Origin of the Annelid Head Revisited. Current Biology 2018; 28: 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.019>
12. Bettex DA, Prêtre R, Chassot PG. Is our heart a well-designed pump?. The heart along animal evolution. Eur Heart J. 2014; 35: 2322-2332. doi:10.1093/eurheartj/ehu222

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. Evolución filogenética del corazón. An RANM. 2022;139(01): 16-22. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01. rev02

REVISIÓN

CÁNCER DE PÁNCREAS, RADIÓMICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL: UNA REVISIÓN

PANCREATIC CANCER, RADIOMICS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE: A REVIEW

*Luis Martí-Bonmatí**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología***Palabras clave:**

Cáncer de páncreas;
Radiómica;
Biomarcadores de imagen;
Modelos predictivos;
Inteligencia Artificial.

Keywords:

Pancreatic cancer;
Radiomics;
Image biomarkers;
Predictive models;
Artificial Intelligence.

Resumen

La Tomografía Computarizada (TC) estratifican a los pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) en categorías según si el tumor es resecable, resecable limítrofe, o inicialmente irresecable o metastásico. En los informes de estas exploraciones los radiólogos utilizan plantillas estructuradas para garantizar que la información generada sea completa, aunque se reconoce la dificultad para identificar las infiltraciones iniciales de las estructuras adyacentes al tumor y las metástasis de pequeño tamaño. La radiómica se considera como una herramienta potencialmente útil para determinar la agresividad del tumor y construir modelos clínicos predictivos. Si estas firmas radiómicas se validan como biomarcadores pronósticos y predictivos, podrán utilizarse ayudando en la toma de decisiones para facilitar el manejo personalizado del paciente con ACDP. Los modelos con redes neuronales convolucionales proporcionan estimaciones asociadas con un perfil biológico de agresividad combinando características clínicas, semánticas y radiómicas. A pesar de los resultados esperanzadores, las principales limitaciones de la imagen cuantitativa para su uso clínico se deben a la inestabilidad de las medidas y la diversidad de imágenes obtenidas (equipos y protocolos diferentes) que dificultan la generalización de los resultados obtenidos. La disponibilidad de repositorios con imágenes normalizadas y anotadas, de diversos centros, con datos asociados (clínicos, moleculares, genéticos) y junto a la radiómica y la inteligencia artificial permitirán la predicción del comportamiento de estos tumores al momento del diagnóstico. Para su validación se necesita su validación en cohortes totalmente independientes y modelos de inferencia causal.

Abstract

Computed tomography (CT) scans stratified patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) into categories based on whether the tumor is expected to be resectable, borderline resectable, initially unresectable, or metastatic. When reporting these exams, radiologists use structured templates to ensure that the generated information is complete, although the difficulty in identifying initial microscopic infiltrations of adjacent structures and small metastases is well recognized. Radiomics is seen as a potentially useful tool for determining tumor aggressiveness and building predictive clinical models. If extracted radiomic signatures are validated as prognostic and predictive biomarkers, they could be used aiding in decision-making to facilitate personalized patient management with ACDP. Models with convolutional neural networks provide estimations associated with a biological aggressiveness profile by combining clinical, semantic, and radiomic features. Despite encouraging results, the main limitations for clinical use of quantitative imaging are due to the instability of the measurements and the diversity of obtained images (different equipment and protocols), both making difficult to generalize the obtained results. The availability of large multicenter repositories with standardized and annotated images, and associated data (clinical, molecular, genetic), together with radiomics and artificial intelligence tools, will allow to predict the behavior of these tumors at the diagnosis. Its validation in totally independent cohorts and causal inference models is needed.

Autor para la correspondencia

Luis Martí Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) es un cáncer con una incidencia y mortalidad ajustadas por edad en aumento constante. Entre los factores promotores se conocen la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la obesidad (1,2). Dado su curso indolente, el tumor se suele diagnosticar en estadios avanzados, siendo infrecuente su observación incidental en un examen radiológico no dirigido al páncreas o al detectar un aumento del CA.19-9 en un análisis de sangre. Este tumor es biológicamente agresivo, con una pobre vascularización, un microambiente bajo en oxígeno y nutrientes, y un marcado estroma desmoplástico (1,2). Además, estos tumores presentan una alta heterogeneidad genómica, principalmente centrada en *KRAS*, *CDKN2A/p16*, *TP53* y *SMAD4/PDC4* (3,4).

Los estudios de Tomografía Computarizada con contraste intravenoso (TC-C) localizan la lesión, establecen un diagnóstico diferencial, definen su forma y tamaño, la infiltración de estructuras adyacentes, y la extensión a distancia, guiando la toma de decisiones terapéuticas en las sesiones multidisciplinarias. Aunque las lesiones pancreáticas pueden detectarse con ecografía, la TC-C define con mayor precisión la extensión local del tumor (invasión de planos circundantes, vasos sanguíneos y órganos) y la existencia de metástasis (vía linfática y hematológica) (5,6). La utilización de TC-C espectral mejora la detección y visibilidad de las lesiones con reconstrucciones de bajo kilovoltaje (7). La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) suele limitarse al análisis de la recurrencia tumoral y en el seguimiento tras la terapia adyuvante. La resonancia magnética (RM) se utiliza para analizar las tumoraciones quísticas y en el preoperatorio de metástasis hepáticas con imágenes potenciadas en difusión y tras administrar un contraste hepatoespecífico. Estas metástasis sincronas están presentes hasta en un 10% de los pacientes con un estudio de TC-C negativo (5,8).

Las imágenes TC-C se obtienen en las fases arterial y venosa, definiendo al tumor, la afectación arterial y venosa circundante, los ganglios regionales y las metástasis a distancia, principalmente en hígado, peritoneo y pulmón (6). Con ello se estadifica al paciente en resecable, posiblemente resecable, localmente avanzado no resecable, o metastásico; y se define si debe tratarse con neoadyuvancia, cirugía, quimiorradiación, quimioterapia paliativa, tratamientos dirigidos o inmunoterapia (9,10). Recientemente se incluyen también fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoints*), y dirigidos al microambiente tumoral y su estroma desmoplástico (10,11).

Para precisar mejor el tratamiento es importante conocer la agresividad biológica y la estadificación de la enfermedad microscópica. Determinar con fiabilidad la agresividad tumoral, la microinva-

sión arterial y la presencia de pequeñas metástasis a distancia delimitará mejor el tratamiento inicial y su respuesta, así como el pronóstico esperado a medio y largo plazo (tiempo hasta recurrencia local, tiempo hasta metástasis a distancia, supervivencia libre de progresión, supervivencia global) (9-12).

En esta medicina de precisión se cuenta con la radiómica y el análisis genómico de las lesiones. Con la imagen cuantitativa se extraen características de los tumores para construir modelos predictivos como firmas radiómicas, o expresiones fenotípicas, con las que estimar resultados como la resecabilidad y la agresividad (13,14). Además, la inteligencia artificial (IA) genera modelos predictivos basados en datos radiómicos, genómicos y clínicos, e incluso extrae características radiómicas profundas que predicen directamente un evento clínico o el mejor tratamiento (15-17).

EXTRACCIÓN DE DATOS RADIÓMICOS COMO BIOMARCADORES DE IMAGEN

La imagen médica cuantitativa permite extraer parámetros relevantes y reproducibles de las imágenes digitales de TC-C adquiridas en los pacientes. Estas propiedades tisulares se conocen como radiómica y se extraen tras aplicar a las imágenes diferentes técnicas de procesamiento y modelos computacionales. Los descriptores numéricos extraídos pueden representar todo el tumor o una parte (parche o subregión). El análisis de hábitats o subregiones es especialmente relevante en los tumores heterogéneos (13, 17-19).

La radiómica analiza las imágenes para rastrear procesos biológicos locales que estén vinculados con comportamientos tumorales o resultados clínicos concretos (19,20). Estos biomarcadores fenotípicos de imágenes cuantifican y representan una propiedad biológica específica del tumor como indicador sustituto. Para ser clínicamente útiles, deben mejorar los resultados de las evaluaciones en uso. En la mayoría de situaciones, son los modelos multivariantes los mejores estimadores al reconocer la complejidad de la biología tumoral (13,18,21).

Veamos el flujo adecuado y necesario para la extracción de datos radiómicos y la construcción de modelos de predicción clínica.

Preparación de las imágenes

En la práctica clínica las imágenes de TC-C se obtienen con equipos, protocolos de adquisición (energía, modulación, filtros) y administraciones de contraste (medio de contraste, concentración de yodo, dosis, flujo, fases dinámicas) diferentes. Antes de que estas imágenes puedan

evaluarse como "datos", deben armonizarse (Figura 1). Esta transformación pretende eliminar estos factores de confusión para armonizar la información. En el proceso se involucran tanto métodos de dominio de características (identificación de características reproducibles, eliminar el ruido, redimensionar los vóxeles, normalizar la señal) como soluciones avanzadas de dominio de imágenes (técnicas de aumento de datos y transferencia de estilo basada en IA para la síntesis de imágenes en un marco común). Las soluciones de aprendizaje profundo han demostrado su potencial abordando la variabilidad multicéntrica mediante redes generativas adversarias GAN, técnicas de transferencia de estilo neuronal e incluso una combinación de ambas (22-24).

del páncreas, este cambio de dominio incluyó también al páncreas como dominio fuente y al tumor como dominio objetivo. Este método de adaptación combina el aprendizaje por transferencia y el autoaprendizaje guiado por incertidumbre, logrando una precisión muy alta con muy pocos datos para su ajuste. Esta segmentación puede extenderse a los ganglios linfáticos y las metastásicas distantes.

Características radiómicas

El análisis computacional de la imagen digital permite extraer muchos datos de la distribución de la señal (13,18). Extraer estas caracterís-

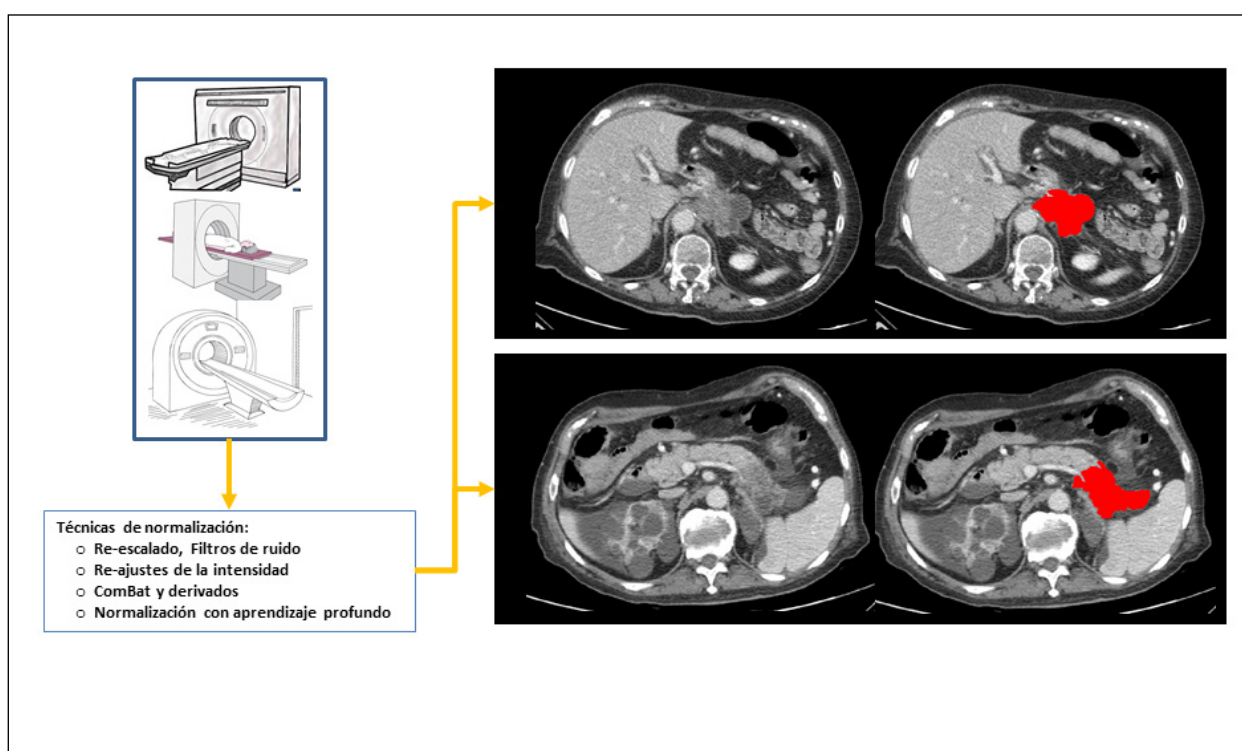


Figura 1. Las imágenes de Tomografía Computarizada con contraste (TC-C) deben normalizarse y prepararse antes de la segmentación del tumor para garantizar que la extracción de características radiómicas es robusta y reproducible, e independiente de tipo de equipamiento, protocolo y reconstrucción.

Segmentación tumoral

El tumor que se quiere analizar debe identificarse y delimitarse (Figura 1). Usualmente esta anotación se realizaba a mano en un proceso costoso. Hoy en día, la segmentación tumoral se realiza mediante redes neuronales convolucionales (CNN) como la nnU-Net basada en aprendizaje profundo (25). Esta red se configura automáticamente para cualquier tarea nueva, minimizando la variabilidad asociada a la interacción humana. Como los modelos de red entrenados sobre datos de un centro pierden calidad cuando se generalizan, se ha propuesto un método de adaptación de dominio semi-supervisado para refinar su rendimiento (26). Para la segmentación

ticas radiómicas tiene el peligro del sobreajustar los modelos predictivos por la maldición de la dimensionalidad. Por ello, las variables extraídas deben limitarse a las reproducibles, relevantes y no redundantes. Para reducir esta dimensionalidad puede emplear la selección estadística o paso-a-paso de características, algoritmos de proyecciones multivariantes como el análisis de componentes principales o la factorización de matriz no negativa restringida, y las técnicas de aprendizaje (27). Las características seleccionadas deben ser robustas frente a la variabilidad entre proveedores y centros, manteniendo las características principales y armonizando sus propiedades mediante métodos como ComBat (28) (Figura 2).

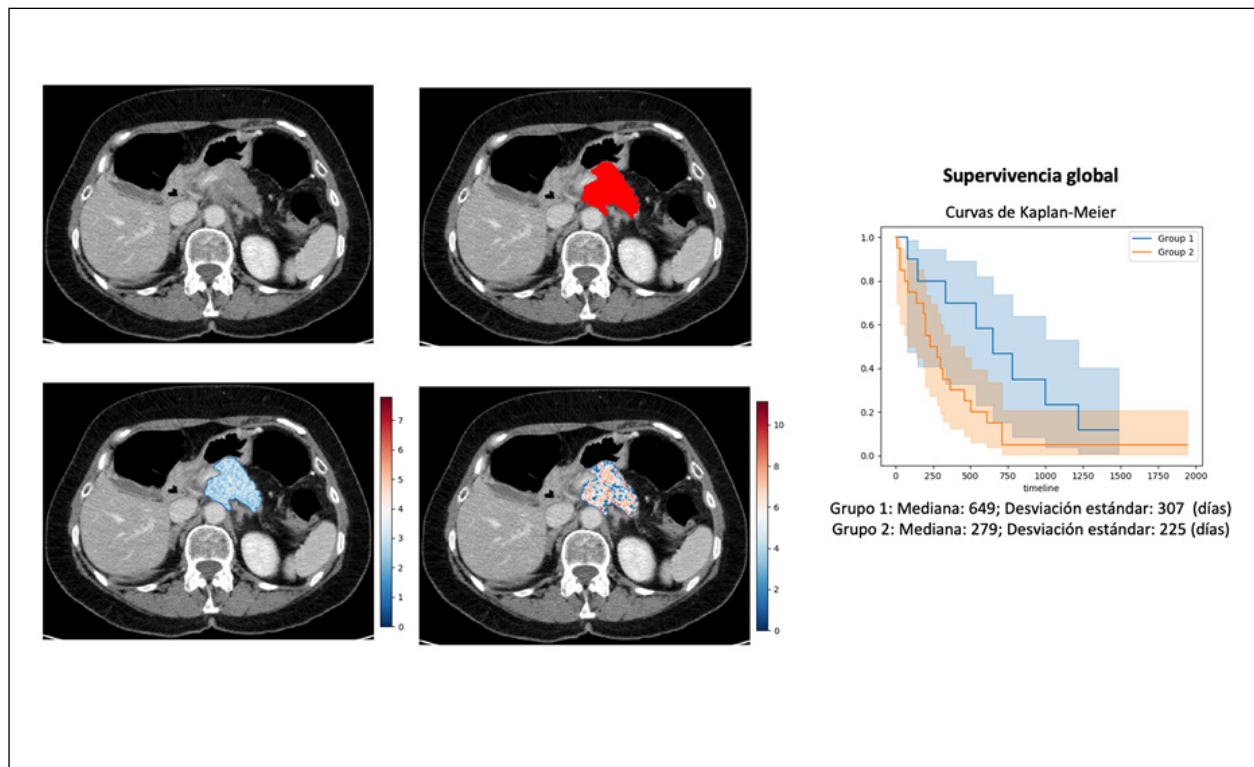


Figura 2. La segmentación automática del tumor pancreático y la extracción de sus características radiómicas permiten construir modelos para la predicción de resultados clínicos tan importantes como la agresividad tumoral expresada como la expectativa de vida asociada al tumor.

Desarrollo del modelo

La relación entre las características detectadas y los resultados esperados puede establecerse mediante diversos métodos de aprendizaje (Figura 2). La clasificación supervisada implica la identificación previa de etiquetadas asignadas a una clase esperada y la utilización de análisis estadísticos, reconocimiento de patrones o aprendizaje automático. La clasificación no-supervisada obtiene la clasificación asociativa mediante técnicas de agrupamiento (*clustering*) sobre conjuntos no etiquetados. También se han desarrollado recientemente variantes semi-supervisadas (27).

Los modelos radiómicos han demostrado valor pronóstico para conocer la supervivencia global en pacientes con PDAC resecable y para estratificar los pacientes resecables por el riesgo de recaída posquirúrgica (29,30). La implementación de modelos de aprendizaje por transferencia basados en CNN presentan un rendimiento que mejora significativamente el de los estudios radiómicos estándares (31). Los enfoques de *Machine Learning* y los análisis agnósticos de alto rendimiento han aumentado el poder predictivo de los modelos a costa de una menor comprensión biológica de su mecanismo.

Esta validación biológica es una necesidad indiscutible para la toma de decisiones clínicas (32).

Validación Biológica y Clínica

La firma radiómica se puede describir como el modelo que utiliza datos radiómicos para predecir en un tumor un evento biológico (como la hipoxia) o clínico (como la supervivencia) particular (Figura 2). Para ser reproducible y fiable, la firma debe estar validada sobre casos independientes y equilibrados, no utilizados en su construcción. Debe también enlazarse con una información patológica o correlato biológico relevante (13,19-21).

A continuación se comentan y revisan algunos candidatos radiómicos recientes.

ALGUNOS CANDIDATOS PREDICTORES

En su estadificación, un modelo de regresión logística multivariante utilizando características radiómicas de imágenes TC-C en fase venosa estimó la invasión de la vena mesentérica superior con alta precisión (AUC=0,75). Aunque no validado, el estudio empleó una serie de 181 pacientes y mejoró la predicción de resecabilidad (33). En un estudio de 194 pacientes, el análisis radiómico del espacio perivascular de la arteria mesentérica superior evidenció que un modelo con 5 características radiómicas (ángulo máximo de abrazo, diámetro máximo, distancia mínima, desviación

absoluta media robusta del logaritmo, y correlación de la matriz de co-ocurrencia del nivel de gris cuadrado) presenta un rendimiento significativamente mejor en comparación con la evaluación del radiólogo (AUC=0,71 vs 0,54) (34). Si se validan, estos resultados mejorarán el rendimiento en la predicción de la resección completa R0, incluso después de la quimioterapia neoadyuvante. En otra serie de 131 pacientes con ACDP, varias características de textura se asociaron con tumores agresivos, alto grado tumoral, alto riesgo de infiltración, enfermedad ganglionar, invasión linfovascular e invasión perineural (35).

La afectación ganglionar es un predictor independientes de supervivencia. La lectura estándar de los estudios TC-C tiene una baja sensibilidad y valor predicho para detectar la afectación linfática. En una serie de 225 pacientes con ACDP, un modelo de regresión logística multivariante con 12 características radiómicas se asoció significativamente con afectación linfática, aunque sin validación externa (36). Otro estudio con 159 pacientes seleccionó 15 características radiómicas para construir un modelo combinando firma radiómica, adenopatías y grado patológico para discriminar metástasis linfáticas (AUC=0,94 en entrenamiento y 0,91 en validación interna) (37). Otro estudio con 130 pacientes mostró que una firma con 4 características radiómicas se asoció significativamente con metástasis ganglionares (AUC=0,80 en entrenamiento y 0,78 en validación) (38).

La radiómica permite también estimar el desarrollo de metástasis. Una serie de 147 pacientes mostró que la integración en un modelo de *Machine Learning* de un marcador bioquímico (CA.19-9), un hallazgo radiológico (necrosis) y una característica radiómica (relación superficie/volumen) se asocia significativamente con la aparición de metástasis en los 12 meses posteriores a la cirugía, pudiendo ser un indicador de quimioterapia neoadyuvante como primera línea de tratamiento (30).

Dado que el tamaño y estadio tumorales tienen una correlación imperfecta con las tasas de supervivencia a largo plazo, las predicciones pronósticas en pacientes con ACDP son inciertas. Las firmas radiómicas pueden ayudar en este contexto. Las características de textura como la hipoatenuación, homogeneidad, desviación estándar y asimetría se asociaron con una menor supervivencia general en pacientes con lesiones irresecables tratados con quimioterapia (39). Otro estudio multicéntrico con 98 pacientes como cohorte de validación demostró que una firma radiómica tiene valor pronóstico para supervivencia global (HR=1,56-1,35) (29). En otra serie de 116 pacientes, las características GLRLM (*grey-level run-length matrix*) de heterogeneidad se relacionaron con una peor supervivencia (40). En un estudio más amplio con 401 pacientes (151 para entrenamiento, 150 para ajuste y 100 para validación externa), la firma radiómica con un modelo *support vector machine* diferenció supervivencias con una precisión aceptable (AUC=0,96, 0,91 y 0,77, para cohortes de entrenamiento, ajuste y validación, respectivamente) (41).

Respecto a la radiómica profunda, las características obtenidas en 111 pacientes con redes neuronales y aprendizaje de transferencia se relacionaron con el tiempo de supervivencia, aunque sin validación (42). Los modelos *Machine Learning* con IA se han empleado para predecir la respuesta, progresión y supervivencia general de estos pacientes (43). Un modelo con redes neuronales basado en la arquitectura LeNet presentó un AUC de 0,74 ($p<0,001$) para diferenciar a los pacientes tras neoadyuvancia con respuesta patológica (grados de regresión tumoral 0-2) de aquellos sin respuesta (regresión tumoral grado 3). Cuando este modelo incorpora un 10% de disminución del CA.19-9, el rendimiento diagnóstico aumenta significativamente (AUC=0,79) (44). Si estos resultados se validaran, podría implementarse para limitar la duración de la neoadyuvancia, la necesidad de radioterapia adicional y las cirugías innecesarias. Del mismo modo, un modelo *Machine Learning* de predicción tras quimiorradioterapia en una serie de 50 pacientes utilizó los cambios en las características radiómicas del tumor (delta-radiómica) para crear una firma con 13 propiedades y diferenciar los respondedores (AUC=0,94 en la cohorte de validación) (45). El análisis de la sarcopenia evaluada por una red neuronal también ha mostrado una asociación significativa con la mortalidad (HR=1,58) (46).

PROPUESTA DE MANEJO DEL PACIENTE CON ACDP

Ante una tumoración pancreática, la biopsia guiada por ecografía y la TC-C son imprescindibles para guiar la mejor opción de tratamiento. Los diferentes perfiles moleculares y mutaciones permiten identificar pacientes que puedan beneficiarse de terapias médicas dirigidas. Los tumores con un comportamiento biológico altamente agresivo (como un CA.19-9 elevado) podrían beneficiarse de una quimioterapia neoadyuvante en lugar de una cirugía inicial para evitar una recurrencia temprana. Aunque todavía en uso experimental, existen soluciones de IA que permiten la segmentación de páncreas y sus tumores, así como la extracción de características radiómicas y radiómicas profundas (47). Las redes neuronales convolucionales aplicadas a las imágenes TC-C proporcionan una segmentación razonablemente precisa y una detección del cáncer con una alta sensibilidad, incluso en tumores pequeños (47). Las firmas radiómicas pueden contribuir en la definición de estos fenotipos más agresivos permitiendo adaptar mejor los enfoques de quimioterapia, quimiorradiación, e inmunoterapia dirigida para mejorar la supervivencia de los pacientes (12,48). Este fenotipado pronóstico podría ayudar a clasificar la lesión (agresividad, vías moleculares), predecir la respuesta al tratamiento y el desarrollo de complicaciones. La imagen computacional también permitirá identificar los distintos hábitats y subpoblaciones tumorales para dirigir el tratamiento.

CONCLUSIONES

El ACDP presenta una baja incidencia, alta mortalidad y gran variabilidad en su expresión. Los estudios observacionales sobre datos permiten reclutar suficientes casos para evaluar si la exposición a un fenotipo radiómico determinado precisa el tratamiento en un paciente dado (47,49,50). Si se demuestran útiles, estos resultados deben validarse en ensayos clínicos (51,52). Las soluciones de IA identifican y segmentan los tumores, extrayendo información sobre la agresividad tumoral y las respuestas esperadas al tratamiento.

COLABORADORES

El artículo se ha realizado con la colaboración y las aportaciones de Leonor Cerdá-Alberich (Grupo de Investigación Biomédica en Imagen GIBI2³⁰, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe), Alexandre Pérez-Girbés (Servicio de Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Roberto Díaz Beveridge (Servicio de Oncología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Eva Montalvá Orón (Servicio de Cirugía, Hospital Universitario y Politécnico La Fe), Judith Pérez Rojas (Servicio de Patología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe) y Ángel Alberich-Bayarri (Quibim SL. Valencia).

CONSENTIMIENTO DE LOS PACIENTES

No aplicable.

BIBLIOGRAFÍA

- Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis, and management. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(23):3158-3181. doi:10.3748/wjg.v27.i23.3158
- Pekarek L, Fraile-Martinez O, Garcia-Montoro C, et al. Towards an updated view on the clinical management of pancreatic adenocarcinoma: Current and future perspectives. *Oncol Lett*. 2021;22(5):809. doi:10.3892/ol.2021.13070
- Visani M, Acquaviva G, Leo AD, et al. Molecular alterations in pancreatic tumors. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(21):2710-2726. doi:10.3748/wjg.v27.i21.2710
- Gutiérrez ML, Muñoz-Bellví L, Orfao A. Genomic Heterogeneity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Clinical Impact. *Cancers*. 2021;13(17):4451. doi:10.3390/cancers13174451
- Vernuccio F, Messina C, Merz V, Cannella R, Midiri M. Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Role of the Radiologist and Oncologist in the Era of Precision Medicine. *Diagnostics*. 2021;11(11):2166. doi:10.3390/diagnostics11112166
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology*. 2014;146(1):291-304.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.004
- Nagayama Y, Tanoue S, Inoue T, et al. Dual-layer spectral CT improves image quality of multiphase pancreatic CT in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2020;30(1):394-403. doi:10.1007/s00330-019-06337-y
- Jhaveri KS, Babaei Jandaghi A, Thipphavong S, et al. Can preoperative liver MRI with gadoteric acid help reduce open-close laparotomies for curative intent pancreatic cancer surgery? *Cancer Imaging*. 2021;21(1):45. doi:10.1186/s40644-021-00416-4
- Heckler M, Hackert T. Surgery for locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma—is it only about the vessels? *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;12(5). doi:10.21037/jgo-20-313
- Schlick K, Kiem D, Greil R. Recent Advances in Pancreatic Cancer: Novel Prognostic Biomarkers and Targeted Therapy—A Review of the Literature. *Biomolecules*. 2021;11(10):1469. doi:10.3390/biom11101469
- Lellouche L, Palmieri L-J, Dermine S, Brezault C, Chaussade S, Coriat R. Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211018540. doi:10.1177/17588359211018539
- Taboada AGM, Lominchar PL, Roman LM, et al. Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2021;25(2):179-191. doi:10.14701/ahbps.2021.25.2.179
- Martí-Bonmatí L. La Radiómica y los Biomarcadores de Imagen. *An RANM* 2019;136(01):34-42. DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev07
- Bartoli M, Barat M, Dohan A, et al. CT and MRI of pancreatic tumors: an update in the era of radiomics. *Jpn J Radiol*. 2020;38(12):1111-1124. doi:10.1007/s11604-020-01057-6
- Hayashi H, Uemura N, Matsumura K, et al. Recent advances in artificial intelligence for pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(43):7480-7496. doi:10.3748/wjg.v27.i43.7480
- Abunahel BM, Pontre B, Kumar H, Petrov MS. Pancreas image mining: a systematic review of radiomics. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3447-3467. doi:10.1007/s00330-020-07376-6
- Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1191-1206. doi:10.1093/annonc/mdx034

18. Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160665. doi:10.1259/bjr.20160665
19. Tomaszewski MR, Gillies RJ. The Biological Meaning of Radiomic Features. *Radiology.* 2021;298(3):505-516. doi:10.1148/radiol.2021202553
20. Alberich-Bayarri Á, Hernández-Navarro R, Ruiz-Martínez E, García-Castro F, García-Juan D, Martí-Bonmatí L. Development of imaging biomarkers and generation of big data. *Radiol Med.* 2017;122(6):444-448. doi:10.1007/s11547-017-0742-x
21. Shur JD, Doran SJ, Kumar S, et al. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. *RadioGraphics.* 2021;41(6):1717-1732. doi:10.1148/rg.2021210037
22. Mali SA, Ibrahim A, Woodruff HC, et al. Making Radiomics More Reproducible across Scanner and Imaging Protocol Variations: A Review of Harmonization Methods. *J Pers Med.* 2021;11(9):842. doi:10.3390/jpm11090842
23. Fernández Patón M, Cerdá Alberich L, Sangués Nebot C, et al. MR Denoising Increases Radiomic Biomarker Precision and Reproducibility in Oncologic Imaging. *J Digit Imaging.* 2021;34(5):1134-1145. doi:10.1007/s10278-021-00512-8
24. Fetry L, Bylund M, Kuess P, et al. Latent space manipulation for high-resolution medical image synthesis via the StyleGAN. *Z Med Phys.* 2020;30(4):305-314. doi:10.1016/j.zemedi.2020.05.001
25. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods.* 2021;18(2):203-211. doi:10.1038/s41592-020-01008-z
26. Meyer A, Mehrtash A, Rak M, et al. Domain adaptation for segmentation of critical structures for prostate cancer therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-14. doi:10.1038/s41598-021-90294-4
27. Nanga S, Bawah AT, Acquaye BA, et al. Review of Dimension Reduction Methods. *Journal of Data Analysis and Information Processing.* 2021;9(3):189-231. doi:10.4236/jdaip.2021.93013
28. Da-ano R, Masson I, Lucia F, et al. Performance comparison of modified ComBat for harmonization of radiomic features for multicenter studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):10248. doi:10.1038/s41598-020-66110-w
29. Khalvati F, Zhang Y, Baig S, et al. Prognostic Value of CT Radiomic Features in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2019;9(1):5449. doi:10.1038/s41598-019-41728-7
30. Palumbo D, Mori M, Prato F, et al. Prediction of Early Distant Recurrence in Upfront Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multidisciplinary, Machine Learning-Based Approach. *Cancers.* 2021;13(19):4938. doi:10.3390/cancers13194938
31. Zhang Y, Lobo-Mueller EM, Karanicolas P, Gallinger S, Haider MA, Khalvati F. Prognostic Value of Transfer Learning Based Features in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Frontiers in Artificial Intelligence.* 2020;3:77. doi:10.3389/frai.2020.550890
32. Tomaszewski MR, Latifi K, Boyer E, et al. Delta radiomics analysis of Magnetic Resonance guided radiotherapy imaging data can enable treatment response prediction in pancreatic cancer. *Radiation Oncology.* 2021;16(1):237. doi:10.1186/s13014-021-01957-5
33. Bian Y, Jiang H, Ma C, et al. Performance of CT-based radiomics in diagnosis of superior mesenteric vein resection margin in patients with pancreatic head cancer. *Abdom Radiol.* 2020;45(3):759-773. doi:10.1007/s00261-019-02401-9
34. Rigioli F, Hoye J, Lerebours R, et al. CT Radiomic Features of Superior Mesenteric Artery Involvement in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Pilot Study. *Radiology.* 2021;301(3):610-622. doi:10.1148/radiol.2021210699
35. Kulkarni A, Carrion-Martinez I, Jiang NN, et al. Hypovascular pancreas head adenocarcinoma: CT texture analysis for assessment of resection margin status and high-risk features. *Eur Radiol.* 2020;30(5):2853-2860. doi:10.1007/s00330-019-06583-0
36. Bian Y, Guo S, Jiang H, et al. Relationship Between Radiomics and Risk of Lymph Node Metastasis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas.* 2019;48(9):1195-1203. doi:10.1097/MPA.0000000000001404
37. Li K., Yao Q., Xiao J, et al. Contrast-enhanced CT radiomics for predicting lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. *Cancer Imaging* 20, 12 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40644-020-0288-3>
38. Liang X, Cai W, Liu X, Jin M, Ruan L, Yan S. A radiomics model that predicts lymph node status in pancreatic cancer to guide clinical decision making: A retrospective study. *J Cancer.* 2021;12(20):6050-6057. doi:10.7150/jca.61101
39. Cheng S-H, Cheng Y-J, Jin Z-Y, Xue H-D. Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting outcomes of patients treated with chemotherapy. *European Journal of Radiology.* 2019;113:188-197. doi:10.1016/j.ejrad.2019.02.009
40. Kim HS, Kim YJ, Kim KG, Park JS. Preoperative CT texture features predict prognosis after curative resection in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):17389. doi:10.1038/s41598-019-53831-w
41. Chang N, Cui L, Luo Y, Chang Z, Yu B, Liu Z. Development and multicenter validation of a CT-based radiomics signature for discriminating histological grades of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* 2020;10(3):69202-69702. doi:10.21037/qims.2020.02.21
42. Li K, Xiao J, Yang J, et al. Association of radiomic imaging features and gene expression profile as prognostic factors in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Transl Res.* 2019;11(7):4491-4499.

43. Bakasa W, Viriri S. Pancreatic Cancer Survival Prediction: A Survey of the State-of-the-Art. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2021;2021:e1188414. doi:10.1155/2021/1188414
44. Watson MD, Baimas-George MR, Murphy KJ, et al. Pure and hybrid Deep Learning models can predict pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A pilot study. *Am Surg*. 2021;87(12):1901-1909. doi:10.1177/0003134820982557
45. Nasief H, Zheng C, Schott D, et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3:25. doi:10.1038/s41698-019-0096-z
46. Hsu T-MH, Schawkat K, Berkowitz SJ, et al. Artificial intelligence to assess body composition on routine abdominal CT scans and predict mortality in pancreatic cancer- A recipe for your local application. *Eur J Radiol*. 2021;142:109834. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109834
47. Barat M, Chassagnon G, Dohan A, et al. Artificial intelligence: a critical review of current applications in pancreatic imaging. *Jpn J Radiol*. 2021;39(6):514-523. doi:10.1007/s11604-021-01098-5
48. Nappo G, Donisi G, Zerbi A. Borderline resectable pancreatic cancer: Certainties and controversies. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(6):516-528. doi:10.4240/wjgs.v13.i6.516
49. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-764. doi:10.1093/aje/kwv254
50. Suman G, Patra A, Korfiatis P, et al. Quality gaps in public pancreas imaging datasets: Implications & challenges for AI applications. *Pancreatology*. 2021;21(5):1001-1008. doi:10.1016/j.pan.2021.03.016
51. Blomstrand H, Batra A, Cheung WY, Elander NO. Real-world evidence on first- and second-line palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2021;12(9):787-799. doi:10.5306/wjco.v12.i9.787
52. Martí-Bonmatí L. Estimaciones de causalidad con imagen médica en oncología. *An RANM*. 2021;138(01): 16-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2021.138.01.rev02>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L. Cáncer de páncreas, radiómica e inteligencia artificial: una revisión. *An RANM*. 2022;139(01): 23-30.

DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev03

DOCENCIA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN 2022

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN 2022

Gonzalo López Roldán; Cristina Alba López; Carlos Taxonera

Unidad Inflamatoria Intestinal, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Palabras clave:

Enfermedad
Inflamatoria
Intestinal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de
Crohn;
Tratamiento.

Keywords:

Inflammatory Bowel;
Disease Ulcerative
colitis;
Crohn's disease;
Treatment.

Resumen

Desde la primera descripción de un caso de lo que hoy llamamos colitis ulcerosa, a finales del siglo XVIII, el conocimiento acerca de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) ha cambiado radicalmente. De utilizar tuberculostáticos en la enfermedad de Crohn e irrigaciones rectales en la colitis ulcerosa, a diseñar medicamentos dirigidos a dianas moleculares específicas, nuestras armas farmacológicas, endoscópicas y quirúrgicas han evolucionado y nos han permitido tratar las formas más graves y desafiantes, previamente consideradas incluso letales. Gran parte de nuestro éxito controlando estas enfermedades se debe a una mejor comprensión de la inflamación crónica y las complejas alteraciones inmunológicas subyacentes; y quizá, uno de los mayores logros en la historia de la E.I.I. haya sido la aparición de los fármacos biológicos. Además, el desarrollo de técnicas que nos permiten detectar la actividad biológica en sangre y heces, las distintas posibilidades de detectar lesiones premalignas o tratar complicaciones de una forma mínimamente invasiva, así como las nuevas estrategias quirúrgicas, permiten individualizar cada día más el tratamiento y seguimiento y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Sin embargo, aún quedan muchos retos diagnósticos y terapéuticos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revisamos de forma sintética el manejo actual en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada en 2022.

Abstract

Since the first report of a disease that today we call ulcerative colitis at the end of the 18th century, the knowledge in Inflammatory Bowel Disease (IBD) has radically changed. From using tuberculostatics to treat Crohn's disease and rectal irrigations in ulcerative colitis, to developing specific drugs targeted to specific molecules, our pharmacological, endoscopic, and surgical tools have evolved and allowed us to treat its severe and challenging variants, traditionally considered to be fatal. Much of the credit of our success controlling these conditions comes from a better understanding of the complex underlying immune alterations and permanent inflammation that cause them; and maybe, one of the greatest achievements in IBD has been the design of the so-called biologic therapy. Moreover, the development of clinical tests to detect inflammatory activity in blood and stool, the apparition of new ways of detecting premalignant lesions and minimal invasive therapy for complications, and new surgical strategies have let us to individualize treatment and monitoring the disease and improve life quality in our patients. However, we still find lots of diagnostic and treatment challenges in IBD in our daily practice, today. We present our review of the management of Crohn's disease, ulcerative colitis, and indeterminate colitis in 2022.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (E.I.I.), comprende dos entidades clínicas diferenciadas: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ambos trastornos parecen tener una base genética compleja en la que están implicados distintos fenómenos

moleculares, del complejo mayor de histocompatibilidad y epigenéticos. Sin embargo, la E.I.I. parece necesitar otros elementos para desarrollarse fenotípicamente, entre los que destacan factores tóxicos, dietéticos, infecciosos e incluso farmacológicos. En los últimos años, se intenta, dentro del marco de una susceptibilidad genética no siempre presente, poner en común estos factores ambientales con

Autor para la correspondencia

Carlos Taxonera

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos

Calle del Prof Martín Lagos, s/n · 28040 Madrid, España

Tlf.: +34 648 116 249 | E-Mail: carlos.taxonera@salud.madrid.org

una alteración en el sistema inmunológico y de la respuesta inflamatoria. La microbiota luminal, que presenta una densidad especial en el íleon y el colon, y el mesenterio, cada vez se plantea más como partícipe esencial en la aparición y perpetuación de estas enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad.

Tradicionalmente, una de las características diferenciales entre ambos trastornos ha sido su afinidad por la zona del tracto digestivo a la que afectan y la profundidad que alcanzan en la pared intestinal. La colitis ulcerosa se origina en el recto, y su extensión es continua con un 'tope' proximal, el ciego. Afecta exclusivamente la capa mucosa de la pared colónica. La enfermedad de Crohn puede afectar, de una forma que podríamos definir como 'caprichosa', a cualquier tramo del punto digestivo desde la boca hasta el ano, aunque con una predilección por el íleon terminal, el colon, o ambos. A diferencia de la colitis ulcerosa la enfermedad de Crohn puede extenderse a través de todas las capas de la pared intestinal dando lugar a ulceraciones o fístulas, lo cual explica sus distintas formas clínicas: inflamatoria, estenosante y penetrante. Estos comportamientos fenotípicos no han de entenderse como compartimentos estancos; en la mayoría de los pacientes el componente inflamatorio y el fibroso tienden a coexistir. Además, no es infrecuente la aparición de patología fistulosa compleja a nivel perianal, que va a condicionar factores pronósticos y terapéuticos.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Como consecuencia de esta idiosincrasia anatómica e histológica, los síntomas atribuidos a ambas enfermedades van a diferir. En la colitis ulcerosa, la

clínica predominante es la de hemorragia digestiva baja asociada a la diarrea y el síndrome rectal con urgencia y tenesmo. El dolor abdominal crónico y la diarrea líquida nos hacen sospechar en una enfermedad de Crohn, especialmente de localización ileal y en su patrón de predominio inflamatorio, si bien puede presentarse de forma suboclusiva o mediante íleo obstructivo completo si se genera una estenosis fibrótica. En sus formas penetrantes, el Crohn puede originar fístulas a otras vísceras huecas (como vejiga o vagina), hacia músculos o a la piel, así como formar abscesos intraabdominales. La clínica del Crohn dependerá en gran parte por el tramo afecto. [1]

Con respecto a las alteraciones anatomopatológicas de la E.I.I., los cambios que se presentan al microscopio no son patognomónicos en ninguna de sus dos vertientes, por lo que nos deben plantear el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas, granulomatosas, colágenas, isquémicas o incluso neoplásicas. Los aspectos histológicos diferenciales descritos entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se recogen en la tabla 1. [2]

Ante la sospecha de E.I.I., es fundamental realizar una adecuada y exhaustiva anamnesis. Además de lo obvio que supone el preguntar la edad del paciente (históricamente, se han descrito dos picos de edad de incidencia – el primero, entre los 15 y 30 años de edad, y un segundo, hacia la quinta-sexta década de la vida), interrogar acerca de hábitos diarios (tabaquismo) o antecedentes familiares, puede ayudarnos a completar una buena historia clínica y orientar el diagnóstico. No obstante, como se podía inferir del párrafo anterior, desvelar estos trastornos como causa de los síntomas se va a basar en datos clínico-analíticos, endoscópicos e histológicos para ambas enfermedades, y, en el caso de la enfermedad de

Tabla 1. Hallazgos histológicos más frecuentes en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Plasmocitosis basal ¹	Granulomas no caseificantes ²
Criptitis/Abscesos crípticos	Fibrosis
Depleción de mucina y de células caliciformes	Neutrofilia en la lámina propia
Distorsión de la arquitectura/Atrofia mucosa y de las criptas	Fibrosis
¹ Hallazgo más precoz y con mayor valor predictivo positivo en pacientes con 14 días de evolución de síntomas. ² Aparecen en hasta un 40% de las biopsias. Su ausencia, por lo tanto, no descarta la enfermedad.	

Crohn, en las pruebas de imagen (que, en la colitis ulcerosa, se suelen reservar para descartar sus complicaciones más severas). Herramientas como la determinación de proteína C reactiva o calprotectina fecal (marcadores biológicos), la ileocolonoscopia con toma de biopsias o la cápsula endoscópica y la enterorresonancia magnética o la tomografía axial computarizada, van a ser de interés para el diagnóstico, seguimiento y monitorización de respuesta y/o recaída ante el tratamiento médico o quirúrgico. En los últimos años, se han creado y estandarizado guías, protocolos y escalas que nos indican cuándo intervenir en el manejo de nuestros pacientes, en función de los resultados de estas pruebas. [3]

Aun así, se estima que, entre un diez y un quince por ciento de los pacientes en los que sospechamos una E.I.I., no vamos a poder decantarnos por una de las dos opciones existentes. La denominación 'colitis indeterminada', surge a finales de los años 70 para aquellos pacientes en los que en la pieza quirúrgica de colectomía no era posible esclarecer si se trataba de una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn, ya que, en estos especímenes, el colon presentaba un aspecto ulceroso profundo y con afectación transmural. Posteriormente, ha aparecido el concepto 'colitis no clasificada', en la que no logramos concluir un diagnóstico a pesar de haber realizado un estudio clínico, endoscópico, radiológico e histológico adecuado. Los distintos autores se debaten entre si se trata de una tercera entidad, o si bien es una forma de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que se desenmascarará en el seguimiento a largo plazo. Actualmente, la tendencia terapéutica en estos casos es hacia un tratamiento similar al de la colitis ulcerosa. [4]

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Aunque los esfuerzos principales de clínicos, endoscopistas, radiólogos y patólogos se dirijan a establecer las características que distinguen ambas enfermedades, también es importante señalar lo que las une. La base inmunológica a la que obedecen estos trastornos nos ha ayudado a poder entender su historia natural, así como su comportamiento clínico y tisular, pero también a comprender las afecciones en otros órganos con las que suelen coexistir (las denominadas manifestaciones extraintestinales de la E.I.I.). Pero, sin duda, la importancia del entendimiento del trastorno inmunológico en el que nace la E.I.I. radica en la revolución que ha supuesto en su tratamiento. El desarrollo inicial de fármacos inmunomoduladores ha permitido limitar la duración del uso de corticoides, fármacos potentes pero cargados de efectos adversos. Pero quizá sea más llamativo el impacto del uso de fármacos biológicos, los anticuerpos monoclonales, cuyo uso se practica desde hace ya más de dos décadas, lo cual ha permitido de una forma segura y cómoda controlar las formas más refractarias o recidivantes. Actualmente, gran parte de los esfuerzos de investigación se dirigen a generar nuevos medicamentos que se puedan emplear de una forma eficaz y cómoda para los pacientes.

Una característica común a muchas enfermedades con base inmunológica, y, especialmente, en la E.I.I., es el curso en brotes, definidos como períodos sintomáticos autolimitados en el tiempo, si bien, a nivel histológico, se han evidenciado cambios crónicos subyacentes en ambas enfermedades y cada vez se le da más importancia al 'daño crónico' que asienta de forma residual tras cada brote, especialmente en la enfermedad de Crohn. Lo que parece claro es que, dado que el espectro clínico de la enfermedad puede variar entre sintomatología leve y manejable desde el domicilio y una situación de riesgo vital, debemos disponer de las armas terapéuticas suficientes y adecuadas para cada escenario. Es por ello, por lo que se han creado distintas escalas de actividad y gravedad para ambas enfermedades, que incluyen datos clínicos, analíticos y, en ocasiones, endoscópicos, que nos van a ayudar a establecer la severidad del brote.

Con estos datos, y teniendo en cuenta la localización y el comportamiento de la enfermedad, las guías disponibles y la evidencia que las respaldan nos indican cómo manejar los fármacos y las técnicas endoscópicas y quirúrgicas disponibles para conseguir una adecuada remisión clínica y mantener sin nuevos episodios al paciente y así mejorar su calidad de vida.

En el caso de la colitis ulcerosa, tras haber realizado un estudio exhaustivo de la anatomía afectada, debemos considerar la localización de la enfermedad y la gravedad del brote. En el caso de encontrarnos formas leves y moderadas, será de elección la administración de aminosalicilatos orales y en su forma rectal (lo cual puede hacerse de forma exclusiva en el caso de la proctitis). Estos fármacos son eficaces no sólo para inducir la remisión en el brote, sino también para el mantenimiento. En casos leves y moderados que no responden a estos fármacos, ha de pensarse en administrar corticoides sistémicos de liberación colónica (beclometasona) o corticoides sistémicos convencionales (como, por ejemplo, la prednisona o la metilprednisolona). El brote grave supone ingreso hospitalario, y la inducción de la remisión debe iniciarse con corticoides sistémicos, si bien esto no implica que se prescinda del tratamiento tópico, muy eficaz para el control de la clínica rectal. En estos pacientes, es esencial el soporte nutricional, la trombopprofilaxis y la valoración conjunta con el cirujano de forma precoz. Si, aun así, no conseguimos inducir una remisión (la llamada corticorrefractoriedad), lo cual debemos pensar entre el tercer y el séptimo día de tratamiento, existen otros fármacos con otras dianas terapéuticas capaces de inducir la remisión clínica; ciclosporina, los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab y golimumab), fármacos anti-integrina (vedolizumab), inhibidores de las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab) y las llamadas pequeñas moléculas (tofacitinib, inhibidor de proteínas JAK 1, 2 y 3) (tabla 2).

En algunos casos, en función de la evolución clínica y el contexto del paciente y sus comorbilidades, se puede valorar la cirugía. [5,6]

Tabla 2. Fármacos más utilizados en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	
Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Antibióticos (1930-1940s)	
Antiinflamatorios	
Aminosalicilatos (1940s)	
Corticoides (tópicos y sistémicos) (1950s)	
Inmunomoduladores	
Tiopurinas (mercaptopurina, azatioprina) (1960s)	
	Metotrexato (1980s)
Ciclosporina (1990s)	
Fármacos biológicos (molécula que bloquean)	
Infliximab (2006) (anti-TNF)	Infliximab (2003) (anti-TNF)
Adalimumab (2012) (anti-TNF)	Adalimumab (2007) (anti-TNF)
Golimumab (2013) (anti-TNF)	Vedolizumab (2014) (anti-integrina)
Vedolizumab (2014) (anti-integrina)	Ustekinumab (2019) (anti IL-12 y 23)
Tofacitinib (2018) (anti JAK1,2,3)	
Ustekinumab (2019) (anti IL-12 y 23)	
Entre paréntesis, año de aprobación en Europa para uso en cada enfermedad (fármacos biológicos) y década de inicio de uso (fármacos antibióticos, antiinflamatorios e inmunomoduladores).	

Una vez logrado el control del brote y la remisión clínica, debemos encargarnos de que ésta se mantenga. En caso de haber logrado controlar la clínica con los aminosalicilatos, se mantienen estos a largo plazo. Si hemos inducido la remisión con cualquiera de los otros fármacos, salvo los corticoides, parece lógico continuar con los mismos, ya que también son capaces de mantener a nuestros pacientes sin brotes.

Aunque nos hemos situado en un escenario de 'no respuesta' a la corticoterapia, es habitual que los pacientes respondan al tratamiento esteroideo. De hecho, existe un subgrupo de pacientes en los que la suspensión o la reducción de dosis provoca una reaparición de los síntomas; estamos dentro del escenario denominado corticodependencia. No nos enfrentamos a un problema de respuesta a corticoides, sino a que no somos capaces de mantener a nuestro paciente asintomático sin tener que recibirlos. Los fármacos inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina o metotrexato) ayudan a disminuir las necesidades de corticoides, lo cual les confiere su principal indicación. Estos medicamentos son capaces de inducir remisión, pero lo hacen de una forma lenta, por lo que actualmente no se recomiendan para la inducción de remisión. Sin embargo, sus aplicaciones se están

expandiendo, ya que, hoy, sabemos que su asociación a algunos fármacos anti-TNF (especialmente, el infliximab) protege de la generación de anticuerpos, y, por ende, del fracaso a dicha terapia (el llamado 'fallo secundario'). Los fármacos biológicos también pueden utilizarse para evitar la corticodependencia.

En el brote de enfermedad de Crohn, también será relevante conocer el segmento del tracto digestivo afecto y la gravedad medida por los índices de actividad de la enfermedad. Sin embargo, el factor que más va a determinar el arma terapéutica a elegir va a ser el patrón de afectación que predomine (como ya hemos mencionado, estos pueden coexistir). Las formas inflamatorias de enfermedad de Crohn se van a tratar, en función de la gravedad, con corticoides de acción local (especialmente, budesónida en las formas leves o moderadas, con afectación de íleon y/o colon ascendente) o corticoides de forma sistémica (en las formas más severas). De nuevo, en casos corticorefractarios, se debe realizar la inducción con anticuerpos monoclonales anti-TNF, ustekinumab o vedolizumab. Al igual que en la colitis ulcerosa, la inducción no debe intentarse con fármacos inmunomoduladores exclusivamente, y estos deben asociarse con el infliximab para evitar

el fallo secundario. La corticodependencia de la enfermedad de Crohn se trata de forma análoga a las de la colitis ulcerosa.

En la enfermedad de Crohn no es raro que los patrones estenosantes y penetrantes, tanto al debut como a largo plazo, hagan necesario recurrir a la cirugía. Las estenosis en la enfermedad de Crohn suelen tener un componente inflamatorio y fibrótico. Si bien lo lógico es pensar que las primeras responderán a un tratamiento médico y las segundas a uno endoscópico o quirúrgico, no debemos dejar ninguno de los dos de lado. Las estenosis simples (no muy numerosas, cortas, no anguladas o bien asociadas a anastomosis quirúrgicas) suelen manejarse con dilataciones endoscópicas, si bien las complejas, que no reúnen las características previas o bien se asocian a otro tipo de complicaciones (fístulas, abscesos, bezoares...) suelen requerir la cirugía.

La forma penetrante de la enfermedad de Crohn puede tener un tratamiento conservador, como en el caso de fístulas entero-entéricas asintomáticas. Sin embargo, cuando se comunica el tracto gastrointestinal con otros órganos (visceras huecas, músculos), el tratamiento médico debe acompañarse de una solución quirúrgica. Los abscesos generados en el seno de un brote penetrante pueden manejarse con antibioterapia (exclusiva si son pequeños e inaccesibles), acompañado de drenaje percutáneo cuando la anatomía lo favorece, o cirugía si la localización no lo permite y presentan un tamaño considerable que impida el manejo exclusivamente médico.

La enfermedad perianal compleja se ha convertido en el escenario más desafiante actualmente para el clínico dedicado a la E.I.I. En las formas simples y asintomáticas puede recomendarse la actitud expectante o incluso la fistulectomía. Para fístulas complejas, el tratamiento de elección es combinado: cirugía con una exploración bajo anestesia en la que se proceda a la limpieza de los trayectos fistulosos y la colocación de sedales (que eviten la aparición de nuevos abscesos) junto con la administración de un fármaco anti-TNF (preferiblemente infliximab). En las formas que no acaban de curar a pesar de este tratamiento combinado, puede ser útil la terapia la terapia avanzada con administración intralesional de células madre de tejido adiposo. [7,8]

En el año 2022, quedan aún muchos interrogantes y existen diversas posiciones con respecto al manejo óptimo de la E.I.I. A pesar de que el manejo inicial en sus formas más comunes se sigue realizando con fármacos conocidos desde hace muchos años, el arsenal farmacológico, endoscópico, intervencionista y quirúrgico es cada vez mayor, con la aparición nuevas armas terapéuticas que señalizan dianas farmacológicas más específicas y técnicas menos invasivas, pero más eficaces, que nos ayudan en las formas más resistentes o complejas. Las terapias avanzadas incluidas las células madre y la terapia génica pueden ofrecer un futuro esperanzador para el tratamiento de la EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Actis, Giovanni Clemente, et al. "History of Inflammatory Bowel Diseases." *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 11, 14 Nov. 2019, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912289/, 10.3390/jcm8111970. Accessed 11 Apr. 2020.
2. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1518-32.
3. Yr, Yu, and Rodriguez Jr. "Clinical Presentation of Crohn's, Ulcerative Colitis, and Indeterminate Colitis: Symptoms, Extraintestinal Manifestations, and Disease Phenotypes." *Seminars in Pediatric Surgery*, 1 Dec. 2017, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126502/.
4. Mitchell, P. J., et al. "Indeterminate Colitis." *Techniques in Coloproctology*, vol. 11, no. 2, 1 June 2007, pp. 91-96, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17510748/, 10.1007/s10151-007-0337-y. Accessed 20 Mar. 2022.
5. Raine, Tim, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment." *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 16, no. 1, 12 Oct. 2021, pp. 2-17, 10.1093/ecco-jcc/jjab178. Accessed 20 Mar. 2022.
6. Spinelli, Antonino, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment." *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 16, no. 2, 17 Oct. 2021, pp. 179-189, 10.1093/ecco-jcc/jjab177. Accessed 20 Mar. 2022.
7. Torres, Joana, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment." *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 14, no. 1, 11 Nov. 2019, pp. 4-22, 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
8. Adamina, Michel, et al. "ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment." *Journal of Crohn's & Colitis*, vol. 14, no. 2, 10 Feb. 2020, pp. 155-168, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31742338, 10.1093/ecco-jcc/jjz187. Accessed 18 May 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.

Si desea citar nuestro artículo:

López Roldán G, Alba López C, Taxonera C. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en 2022. *An RANM*. 2022;139(01): 31-35. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.doc01

EXPERIENCIA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES EN EL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE

PERSONAL EXPERIENCE ON ABDOMINAL ORGAN TRANSPLANTATION IN "DOCE DE OCTUBRE UNIVERSITY HOSPITAL"

Moreno González E.¹; Jiménez Romero C.²; Loinaz Seguro C.³; García Sesma A.⁴; Manrique Municio A.⁴; Calvo Pulido J.⁴; Cambra Molero F.⁵; Abradelo Usera M.⁶; Caso Maestro O.⁶; Marcacuzco Quinto A.⁶; Alegre Torrado C.⁵

¹ Catedrático Emérito de Cirugía.

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

² Catedrático de Cirugía

³ Profesor Titular de Cirugía

⁴ Profesor Asociado

⁵ Cirujano Adjunto

⁶ Cirujano Asociado

Departamento de Cirugía del Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

Palabras clave:

Trasplante de órganos;
Donante vivo;
Injerto Split;
Trasplante en embarazo;
Trasplante en racimo.

Keywords:

Organ transplantation;
Living related;
Split graft;
Transplantation in pregnancy;
Cluster transplantation.

Resumen

En el periodo 26 Abril 1986-Diciembre 2020, realizamos 2.811 trasplantes de órganos abdominales.

El propósito es referir nuestra experiencia por separado: 1) Innecesaria utilización de la Bio-pump; 2) Reutilización de injertos; 3) Utilización de injertos con esteatosis; 4) Trasplante en receptores con trombosis porto-mesentérica; 5) Utilización de donantes añosos; 6) Trasplante durante el embarazo; 7) Trasplante hepático en neonatos; 8) Partición del injerto; 9) Utilización de donantes en asistolia; 10) Donante vivo resultados en niños y adultos; 11) Receptores con hidatidosis hepática; 12) Trasplante hepático-pancreático, hepato-renal, hepato-cardíaco; 13) Incluimos en este trabajo el trasplante pancreático, pancreático renal, yeyuno-ileal y en racimo "Cluster".

Abstract

Since April 26th, 1986 until December 2020 we performed 2.811 abdominal organ transplantation in the Department of surgery of the University Hospital "Doce de Octubre". Madrid. Spain.

The aim is to describe our experience in the separate groups: 1) Use of the Bio-pump; 2) Reuse of liver grafts; 3) Use of grafts with steatosis; 4) Transplantation on recipients with porto-mesenteric thrombosis; 5) Use of older donor; 6) Liver Transplantation on pregnant; 7) Transplantation on newborn; 8) Split; 9) Use of nonbeating donors; 10) Living related donors; 11) Transplantation in echinococcus granulosis disease; 12) Liver pancreas, liver kidney, liver heart transplantation, pancreas kidney transplantation, jejunum-ileal and cluster transplantation.

INTRODUCCIÓN

Pocos departamentos de cirugía incluyen en su actividad clínica el Trasplante de Órganos, pero si es menos frecuente que en el mismo departamento se practiquen trasplante renal, cardíaco, pulmonar, pancreático, hepático, intestinal y multiorgánico (Cluster). Es evidente que en ninguno del mundo, el mismo grupo de cirujanos practica el trasplante

hepático, pancreático, intestinal y multiorgánico y salvo en el Hospital Doce de Octubre de la Universidad Complutense de Madrid.

En este trabajo se trata de exponer la experiencia del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, en el Trasplante de Órganos abdominales, desde su inicio el 26 de Abril de 1986 hasta el mes de Diciembre del año 2020.

Autor para la correspondencia

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

Este trabajo reúne varias conferencias pronunciadas por el Prof. Enrique Moreno en las sesiones de la RANME

En primer lugar hemos de recordar a los participantes en esta experiencia miembros del servicio, cirujanos, anestesistas y enfermeras por su dedicación y apoyo, sin el cual estos resultados no habrían podido obtenerse. De la misma forma a los miembros de la coordinación de trasplantes del hospital, y a los servicios tan importantes como Cuidados Intensivos, Anestesia y Reanimación, Enfermedades Infecciosas, Nefrología, Pediatría, Urología y tantos otros que comportan el resto de los servicios del Hospital Doce de Octubre.

MATERIAL Y MÉTODOS

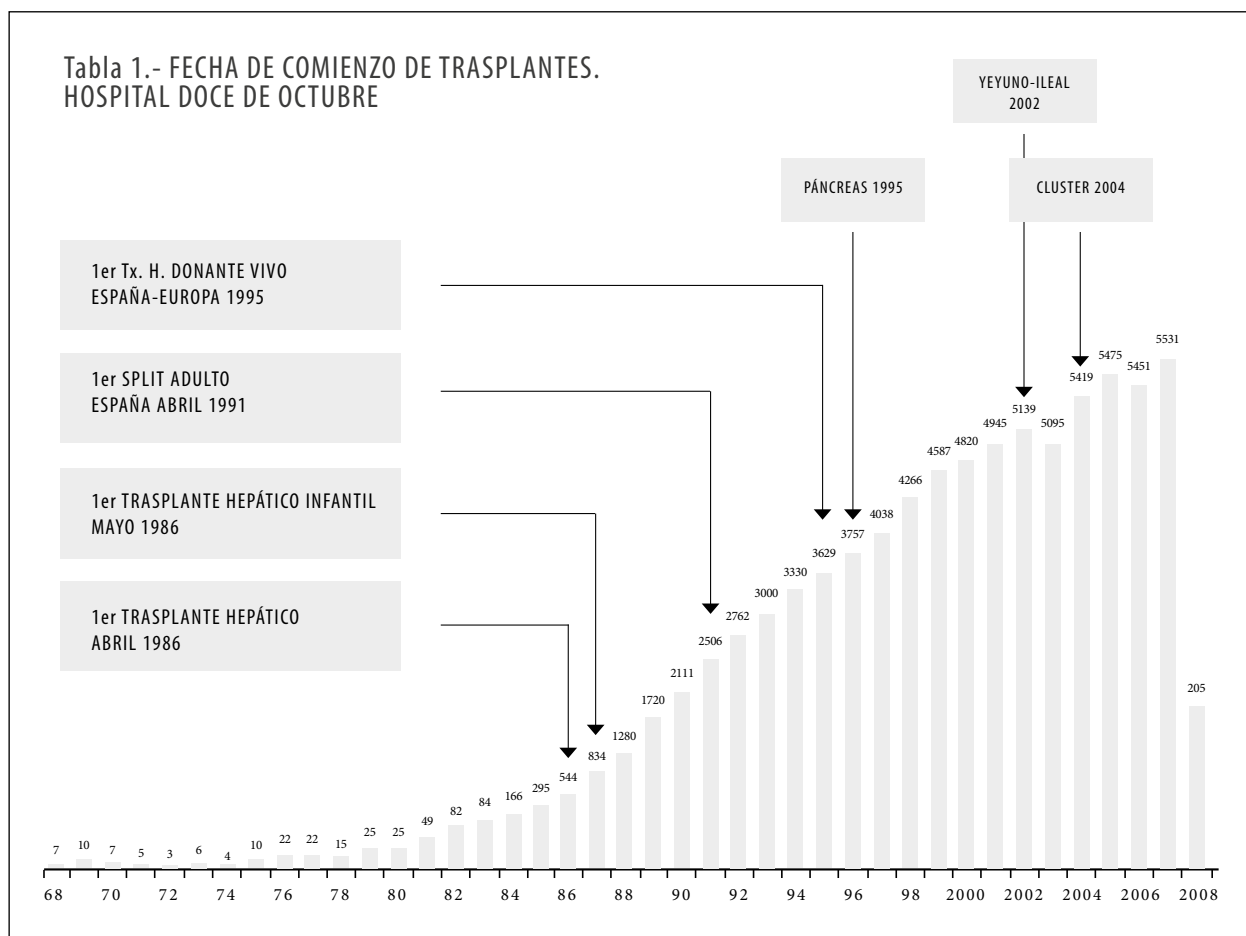
Iniciamos el trasplante hepático en adultos el 26 de Abril de 1986 y en enfermos pediátricos en el mes de Mayo de 1986. Practicamos el primer trasplante con división del injerto, "Split" en adultos en el mes de Abril, 1991, y aunque no está claro en el registro europeo de trasplante hepático (ELTR), aparentemente fue también el primero de estas características realizado de Europa. Como puede apreciarse en la tabla 1, practicamos el primer trasplante hepático con injerto procedente de donante vivo en el año 1995; utilizando el lóbulo hepático izquierdo para tratar a la hermana

del donante, siendo este el primer trasplante con lóbulo hepático izquierdo del donante en Europa.

Comenzamos nuestro programa de trasplante pancreático en el año 1995, indicado inicialmente en diabéticos con insuficiencia renal crónica, incluidos en programa de hemodiálisis. Posteriormente iniciamos el trasplante yeyuno-ileal (año 2002), y dos años más tarde (2004) el trasplante multiorgánico, en racimo o "Cluster" siendo este el primer trasplante multivisceral que se realizó en nuestro país. Dos años más tarde (2006) iniciamos la utilización de injertos procedentes de donantes fallecidos en asistolia.

No hay constancia de que en otro hospital, de cualquier país analizado este número de trasplantes, de injertos tan diferentes como hígado, páncreas, intestino delgado, y "cluster" haya sido realizado por un mismo grupo de cirujanos (1), pero dentro de los estudios clínicos experimentales, y de nuestra propia experiencia clínica consideramos que ese era el camino correcto en el cual incluimos también la realización de trasplantes de varios órganos, no considerados en el epígrafe anterior, como: Hepato-renal; hepato-cardíaco; hepato-pancreático; pancreato-renal y también infusión esplénica de hepatocitos, e islotes de Langerhans cultivados.

Tabla 1.- FECHA DE COMIENZO DE TRASPLANTES.
HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE



En el periodo Abril 1986 a Diciembre de 2020, realizamos dos mil ochocientos trasplantes de órganos abdominales (tabla 2) de los cuales 2094 corresponden a trasplante hepáticos en adultos utilizando donantes con muerte encefálica, 251 páncreas aislado o páncreas y riñón, 33 yeyuno-ileales, 8 cluster, 216 trasplantes hepáticos en receptores en edad infantil o pediátricos, 23 trasplantes pediátricos con donante vivo, 56 trasplantes hepáticos en adultos, utilizando donante vivo, 45 hepato-renales, 3 hepato-cardiacos y 82 trasplantes hepáticos con donante en Split, adultos y pediátricos.

Teniendo en cuenta la buena función de los injertos, siendo la serología negativa, pasaron a considerarse donantes, reperfundiendo los injertos, que fueron utilizados en otros tres enfermos afectados de cirrosis hepática terminal. El comportamiento funcional de estos injertos, fue exactamente semejante al que habían tenido en el primer donante. Esta ha sido la primera vez en el mundo que un injerto ha sido reutilizado. El motivo de la reutilización como se expone en la publicación que hicimos, fue las escasas donaciones que se obtenían en aquel periodo inicial (2, 3, 4).

Tabla 2.- HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE. TRASPLANTES REALIZADOS (23/12/2020)	
TRASPLANTES HEPÁTICOS	2.094
PÁNCREAS (AISLADOS O P-RIÑÓN)	251
INTESTINALES	33
T. HEPÁTICOS PEDIÁTRICOS	216
T. PEDIÁTRICOS D. VIVO	56
TRASAPLANTE HEPATORENAL	45
TRASPLANTE HEPATOCARDIACO	3
T. HEPÁTICO DONANTE SPLIT	82

Avances iniciados en el H. U. Doce de Octubre que han supuesto elementos y alternativas que han mejorado los resultados del trasplante de órganos abdominales.

1. Innecesaria utilización de la Bio-pump: Tras el análisis prospectivo de 28 parámetros, considerados en el resultado de la evolución posoperatoria de los enfermos en quienes se había utilizado la bomba de asistencia ventricular izquierda, pudimos demostrar que su utilización era innecesaria. Motivo por el cual a partir de trasplante numero 229, dejamos de utilizarla (1).
2. Reutilización de injertos trasplantados: Tres enfermos con trasplante hepático sufrieron en el posoperatorio inmediato hipertensión arterial grave (inmunosupresión con Ciclosporina) que provocó hemorragia cerebral, con insuficiencia cerebral y muerte encefálica.
3. Utilización de injertos hepáticos con depósito graso. En el estudio prospectivo que realizamos, demostramos que la existencia de microesteatosis no tenía ninguna influencia en la función del injerto, al igual que la demostración en la biopsia previa a la implantación del injerto que menos del 20% de macroesteatosis tampoco afectaba la función del injerto, dando lugar cuando esta extensión se encontraba entre el 20 y el 40% a alteraciones funcionales, que recomendaban la utilización de estos injertos en casos de hepatocarcinoma, fallo hepático fulminante o fallo del injerto trasplantado (5, 6, 7).
4. Trombosis venosa portal en los receptores. Su existencia se aceptaba como una contraindicación para la realización del trasplante hepático. Iniciamos un protocolo prospectivo basándonos en la eliminación de los trombos existentes en el interior de la V. Porta, V. Mesentérica superior y V. Esplénica. Se incluyeron 95 enfermos afectados

de este tipo de trombosis, en un total de 1247 trasplantes hepáticos lo cual suponía un 7,7% de los enfermos. No hubo que lamentar ninguna complicación grave y especialmente no se produjo ningún caso de recidiva de la trombosis venosa existente en el receptor. El 77,2% de los enfermos trasplantados vivía al año de la operación y el 55,6% a los cinco años. El 74,7% de los injertos se mantenían funcionantes al año del implante y el 54% a los cinco años. Lo cual era semejante a lo que ocurría en los trasplantes realizados en receptores sin trombosis venosa demostrando que no existía contraindicación para mantener a estos enfermos en lista de espera, para ser trasplantados, siempre y cuando la trombectomía fuera practicada de forma completa (8, 9).

5. Utilización de donantes en edad avanzada. En los primeros años de la realización de trasplante hepático en el mundo, se estableció de forma empírica, sin fundamento, el límite de edad para aceptar la utilización de un donante en los cuarenta años y posteriormente en los cincuenta.
6. Sin embargo, el estudio de la arquitectura hepática y su relación con las pruebas analíticas correspondientes, así como la sintomatología de los individuos sanos asintomáticos, no demostró ninguna diferencia al comparar los resultados, con un grupo de personas incluidas entre la 6ª y 7ª décadas de la vida. La supervivencia de los enfermos trasplantados con injertos procedentes de donantes con edades comprendidas entre los 80 y 90 años fue semejante la que se obtuvo utilizando donantes de 60 a 70 años de edad, Resultados significativamente superiores a los obtenidos en el Registro Europeo de Trasplante Hepático (ERLT). Estos resultados demostraban que la edad no constituía un parámetro seguro para predecir el resultado funcional del injerto; por lo que no había ningún inconveniente en utilizar donantes con edad superior a los 70 y 80 años, aunque siempre se hacía necesaria una selección atendiendo a los resultados de la biopsia, ausencia de calcificaciones en las ramas de la arteria hepática y también de inexistencia de macroesteatosis. (10, 11, 12, 13)
7. Trasplante hepático en enfermas embarazadas. El primer trasplante realizado en una enferma en estado de gestación en el mundo con buena evolución para la madre y para la continuación del embarazo, fue practicado por nosotros en el Hospital Doce de Octubre. Se trataba de una enferma en el sexto mes de la gestación, que sufrió fallo hepático fulminante, con necrosis hepática superior al 75%. En este trasplante no se utilizó circulación extracorpórea mediante derivación porto-axilar, suponiendo que la derivación venosa retroperitoneal, como así sucedió era suficiente para permitir la oclusión de la V. Porta y de la V. Cava Suprahepática. Posteriormente tras cumplir los límites del embarazo tuvo un hijo absolutamente normal, extraído mediante cesárea. Esta intervención se realizó hace 30 años y no existe referencia

bibliográfica de que hubiera sido posteriormente realizada por ningún otro grupo. En cambio dos intentos practicados en otros centros de Estados Unidos anteriormente a nuestro caso fueron fallidos, con muerte intraoperatoria de la madre y el hijo o de la madre (14, 15, 16).

8. Trasplante hepático en neonatos. El trasplante hepático en recién nacidos, tras una gestación inferior a las 30 semanas, peso corporal inferior a los dos kilos, y edad inferior a los 40 días, es absolutamente infrecuente, no aceptando este tipo de receptor por la mayoría de los grupos con experiencia en trasplante hepático, debido a las dificultades técnicas de este procedimiento. En otros casos la contraindicación se debió a la infrecuente obtención de un donante idóneo, lo cual no es aceptado en nuestra experiencia debido a que puede utilizarse el segmento II, II-III o todo el lóbulo hepático izquierdo. Ocho enfermos fueron trasplantados en esas condiciones. En el primero de ellos con 2kg de peso, y 21 días de vida, a quien se había intervenido al nacer por persistencia de ductus arterioso, se utilizó todo el hígado de un niño de 3,750grs de peso con muerte encefálica por anoxia posparto, los restantes fueron trasplantados con injerto hepático parcial. (17)
9. Utilización de un hígado para dos receptores. En el mes de Abril (1991) practicamos el primer trasplante Split entre adultos en Europa. El motivo de esta intervención se debió a la recepción en nuestro departamento de dos enfermos adultos con fallo hepático fulminante, obteniendo solo un donante con muerte encefálica. Este fue el primer trasplante de estas características practicado en el mundo según se refiere en el registro Europeo y en la del EUA. Del total de trasplantes hepáticos realizados en nuestro hospital, hasta el mes de Diciembre 2020, 84 enfermos fueron trasplantados con injertos parciales, destinando el resto del injerto a otro donante. Los resultados fueron parangonables a los obtenidos con donante vivo, siempre que el trasplante no se realizara con carácter urgente (18, 19, 20, 21).
10. Trasplante hepático utilizando donantes fallecidos en asistolia. En el mes de Enero (2006) iniciamos la utilización de injertos hepáticos procedentes de personas sanas, generalmente jóvenes, fallecidos más frecuentemente durante la práctica de ejercicio físico, por tanto donantes en situación física excelente, con el inconveniente del cálculo, siempre difícil del tiempo de anoxia celular sufrido desde la parada cardíaca hasta la recuperación cardiopulmonar, y por tanto el restablecimiento de la oxigenación pulmonar y hepática. Nuestro servicio inició este programa al mismo tiempo que el Hospital Clínico de Barcelona, incrementando así el número de donaciones. La utilización de estos donantes obligó a los integrantes de nuestro departamento en el hospital, a un extraordinario sobreesfuerzo, que les forzó a duplicar el número de jornadas de guardia,

- manteniendo buscapersonas con dos tipos de llamada, no siendo infrecuente que dos equipos atendieran al mismo tiempo el desplazamiento a otra comunidad para extraer un órgano o varios de un cadáver fallecido por muerte encefálica habitual, y otro para tratar y manipular un donante en asistolia.
11. Sin embargo este nuevo esfuerzo mereció el inicio del referido programa, observándose que de los 64 enfermos trasplantados entre Enero 2006- Noviembre 2009, con órganos extraídos por nuestro equipo, los enfermos retrasplantados por fallo funcional del injerto, descendió del 14,2% al 7,6% y la mortalidad también disminuyó del 14,2% al 7,6%. En el año 2008 la mortalidad fue del 0% con una tasa de retrasplante del 15,6%. Los resultados globales en nuestra experiencia fueron de 89% de supervivencia y 70% de injertos funcionantes a los 2 meses (20).
 12. Trasplante hepático con injertos parciales, procedentes de donante vivo. En el año 1995 realizamos el primer trasplante hepático utilizando el lóbulo izquierdo de un donante vivo (hermano de la enferma receptora). Fue este el primer trasplante utilizando el lóbulo izquierdo del receptor practicado en Europa. Hasta ese momento ese tipo de trasplante solo se había realizado en Kyoto (Japón). En el periodo que nos ocupa, 79 enfermos fueron trasplantados con injertos procedentes de donantes vivos, 50 adultos y 23 en edad pediátrica. En los adultos se utilizó el lóbulo hepático derecho, preferentemente mientras en niños se utilizaron injertos incluyendo segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo. Excepcionalmente en los niños se utilizó la totalidad del lóbulo hepático izquierdo.
 13. En la relación de parentesco entre donante y receptor, la madre fue el donante elegido en el 4% de los adultos y en el 51% de los niños trasplantados. El padre lo fue en el 3% de los niños y 41% de los adultos. Los hijos varones fueron donantes para el 25% de los padres y las hijas fueron donantes en el 15%. La esposa donó (generalmente el lóbulo derecho) en el 12% a sus maridos los hermanos, donaron en el 11% a los hermanos, y el marido a su mujer en el 5%. Los abuelos varones donaron solo en una ocasión a su nieto (0,06% del total). El resto de donaciones (16%) fue realizado en este grupo, por tíos, sobrinos u otros tipos de parentesco. En cuanto a la supervivencia de los trasplantados, calculada a 600 días. El 90% de los trasplantados se mantenía con vida y el 85% de los injertos funcionantes. (17)
 14. Otros tipos de trasplante hepático. En 45 enfermos se realizó el trasplante hepático, asociado a trasplante renal. En tres enfermos el trasplante hepático se realizó de forma sincrónica con el trasplante renal. Esta asociación se indicó en enfermos que padecían insuficiencia hepática y renal con tratamiento en hemodiálisis, más frecuentemente. (22, 23)
 15. Trasplante hepático en las complicaciones de la parasitación por equinococo granuloso: No existe experiencia previa obtenida en el otro grupo de trasplante hepático como terapéutica de esta parasitosis. Aportamos en nuestro estudio, nueve enfermos que recibieron un injerto hepático tras la insuficiencia hepática motivada tras múltiples intervenciones (entre cinco y diecisiete) causantes de cirrosis biliar, asociada a trombosis portal en cuatro enfermos, fallo hepático subfulminante en dos y colangitis recidivante en otros dos. La particularidad del trasplante hepático en estos enfermos es la dificultad técnica motivada por reintervenciones, íntimas adherencias viscerales, fibrosis e hipertensión portal grave. No hubimos de lamentar ningún caso de éxitos, obteniendo una supervivencia a cinco años, semejante a la conseguida en cirrosis hepática posnecrótica (24, 25, 26).
 16. Trasplante pancreático. Iniciamos nuestro programa de trasplante de páncreas en el año 1996, incluyendo más frecuentemente enfermos con enfermedad diabética terminal o insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis. Incluimos en este grupo 251 trasplantes de páncreas. En 184 enfermos el trasplante pancreático y renal se realizó de forma sincrónica con órganos obtenidos del mismo donante. En 39 pacientes el trasplante pancreático se efectuó después del trasplante renal. En doce enfermos el trasplante pancreático se indicó ante la mala evaluación del primer trasplante (retrasplante). En seis enfermos el trasplante pancreático se asoció a trasplante de la totalidad de los órganos abdominales (cluster); tres pacientes recibieron en el mismo acto, de forma sincrónica un injerto hepático junto con el pancreático, y en un enfermo el trasplante pancreático fue practicado posteriormente al trasplante hepático. La derivación duodenal se practicó a la vejiga en el 42,1% de los enfermos, y al intestino delgado (íleon) en el 57,9%. La derivación del flujo sanguíneo se realizó mediante anastomosis porto-cava, en el 82% de los trasplantados, y a la vena hipogástrica derecha, en el 18% de los casos. La supervivencia de estos enfermos trasplantados fue del 96% a los 100 meses y los injertos se mantenían funcionantes en el 75% de los trasplantes a los 100 meses de la intervención sufrida (27, 28, 29).
 17. Trasplante intestinal y cluster (en racimo). Iniciamos el programa de trasplante yeyunoileal, el 26 de Diciembre, del año 2004. Habiendo practicado el primer trasplante en racimo en nuestro país el 13 de Septiembre del año 2006. Primer grupo en España en practicar este tipo de trasplante.
 18. Este es un trasplante de indicaciones muy precisas pero también obliga a una ayuda muy marcada, por las organizaciones generales nacionales de trasplante que pocas veces se obtiene, ya que cada enfermo precisa de la utilización de varios órganos (páncreas, intestino, hígado, vías biliares, yeyuno-

íleon y colon derecho) precisando de una esmeradísima atención posoperatoria. A pesar del esfuerzo de la INT y de los grupos de la Comunidad de Madrid los enfermos se mantienen en lista de espera un tiempo indebido a pesar de la gravedad de la situación clínica que padecen. Por este motivo, solo pudimos realizar trasplantes yeyuno-ileales y multiviscerales con mortalidad en lista de espera superior a la padecida en trasplante hepático o pancreático.

DISCUSIÓN

No existe en las publicaciones incluidas en revistas de la especialidad y revisadas para el trabajo que se presenta, ninguna que incluya los resultados del trasplante de órganos abdominales desde el principio de la actividad del departamento o grupo de expertos revisado. La única forma de conocer los resultados obtenidos es a través de los registros nacionales o internacionales, destacando sin duda el registro Europeo de Trasplante Hepático por su excelente actividad (Hospital Paul Brousse. Paris) el Registro de Trasplante Pancreático Minneapolis. EUA, y el correspondiente a Trasplante Intestinal (... Abcarian. EUA). Es incuestionable el valor comparativo de estos registros a los cuales se asoció hace pocos años la ONT.

Sin embargo la mejor forma de evaluar la experiencia de un grupo determinado, es sin duda la publicación de la actividad y resultados de un hospital individualizado.

Lo anterior cobra más valor si tenemos la seguridad de que no existe, salvo en el Hospital Doce de Octubre el precedente de que el trasplante de los órganos abdominales es realizado por el mismo grupo de cirujanos que se expertiza en todas las variantes del trasplante hepático, pancreático e intestinal, asumiendo cualquier edad de los receptores, desde neonatos a enfermos de edad superior a los setenta años y en todas las patologías.

El factor de mayor interés es que los cirujanos generales con esta formación, mantienen su actividad en el tratamiento del cáncer, incluyendo desde el cáncer de hipofaringe, esófago, estomago.

CONCLUSIÓN

Es la primera vez que se analiza toda la casuística tan compleja, realizada por un solo grupo. El hecho de que haya sido realizada por cirujanos generales que mantienen su actividad sobre otros pacientes graves obligaría a considerar el entrenamiento de estos profesionales. El

seguimiento de la evolución de estas pacientes debe ser continuado por el equipo quirúrgico que realice el trasplante y no quedar relegados solo a los aspectos técnicos.

La inclusión de todos los resultados en tantos grupos analizados produciría una extensión imposible para el carácter de esta publicación. Por otro lado han sido analizados en otras publicaciones (ver bibliografía).

BIBLIOGRAFÍA

1. Burroughs A, Aabin CA, Rolles K et al. 3-month and 12-month mortality alter first liver transplant in adults in Europe: Predictive models for outcome. *The Lancet*. 2006; 356; 225-232.
2. Moreno González E, García García I, González Pinto I et al. Successful re-use of liver grafts. *Br J of Surg*. 1991;78(7): 813-814.
3. Moreno González E, García García I, González Pinto I et al. Trapianto hepatico con organo prelevato dopo la morte di un primo ricevente. *Chirurgia. Minerva Médica*. 1991; 2: 1251-1257.
4. Moreno González E, Gómez Sanz R, González Pinto I et al. Reuse of liver grafts after early death of the first recipient. *World J Surg*. 1996; 20: 309-313.
5. García-Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno González E et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: Common feature of donor population? *World J Surg*. 1998; 22: 837-844.
6. Ureña GMA, Ruiz-Delgado FC, Moreno González E et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplantation Proceed*. 1998; 30: 3288-3291.
7. Ureña GMA, Moreno González E, Romero CJ, Ruiz-Delgado F, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in transplantation. *Hepato-Gastroenterology*. 1999; 46: 1164-1173.
8. Moreno González E, García García I, Gómez Sanz R, González Pinto I, Loinaz Seguro C, Jiménez Romero C. Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal splenic or superior mesenteric vein. *Br J Surg*. 1993; 80(1): 81-85.
9. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC et al. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2005; 37(9): 3899-3903.
10. Jiménez Romero C, Moreno González E, Colina Ruiz F et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999; 68 (4): 572-575.
11. Rodríguez González F, Jiménez Romero C, Rodríguez Romano D et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc*. 2002; 34 (1): 233-234.
12. Alonso O, Loinaz C, Moreno González E et al. Advanced donor age increases the risk of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005; 18 (8): 902-907.

13. Adam R, McMaster P, O'Grady JG et al; European Liver Transplant Association. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003; 9 (12): 1231-1243.
14. Moreno González E, García García I, Gómez Sanz R. Successful liver transplantation during pregnancy (First Clinical Report). *Transplantation.* 1991; 52(5): 923-926.
15. Ayala R, Martínez-López J, Cedena T et al. Recipient and donor thrombophilia and the risk of portal venous thrombosis and hepatic artery thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 130.
16. Abradelo Usera M, Alegre Torrado C, Álvaro Cifuentes E et al. Pregnancy and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(5): 1966-1969.
17. Loinaz C, Moreno González E, Meneu JC et al. Preliminary experience with living donor liver transplantation in adults and children. *Transplant Proc.* 2003; 35(5): 1806-1807.
18. Moreno González E, Gómez SR, García GI et al. Utilization of split liver grafts in orthotopic liver transplantation. *Hepato-gastroenterol.* 1993; 40(1): 17-20.
19. Moreno González E, Loinaz C, García et al. Orthotopic liver transplantation in 35 patients with fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.* 1994; 26(6): 4231-4232.
20. Ayala R, Grande S, Bustelos R et al. Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 114.
21. González Chamorro A, Loinaz Seguro C, Moreno González E et al. Graft mass and volume calculation in living related donors for liver transplantation. *J Hepatol.* 1998; 45(20): 510-513.
22. Moreno González E, Meneu Díaz JC, García I et al. Simultaneous liver-kidney transplantation for adult recipients with irreversible end-stage renal disease. *Arch Surg.* 2004; 139 (11): 1189-1193.
23. Moreno González E, Meneu Díaz JC, García G et al. Simultaneous liver-kidney transplant for combined renal and hepatic end-stage disease. *Transplant Proc.* 2003; 35(5): 1863-1865.
24. Moreno González E, Loinaz DC, García-Urefia MA et al. Liver transplantation for Echinococcus granulosus hydatid disease. *Transplantation.* 1994; 58(7): 797-800.
25. Gómez SR, Moreno González E, Loinaz SC. Diaphragmatic or transdiaphragmatic thoracic involvement in hepatic disease: Surgical trends and classification. *World J Surg.* 1995; 19: 714-719.
26. Loinaz C, Moreno González E, Gómez R et al. Liver transplantation in liver disease: Echinococcus granulosus. *Transplant Proc.* 1998; 30: 3268-3269.
27. Jiménez C, Manrique A, Herrero ML et al. Incidence of pancreas graft thrombosis in portoiliac and portocaval venous anastomosis. *Transplant Proc.* 2005; 37(9): 3977-3978.
28. Manrique A, Jiménez C, Herrero ML et al. Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. *Transplant Proc.* 2006; 38(8): 2582-2584.
29. Jiménez-Romero C; Manrique A; Morales J.M et al. Conversion from bladder to enteric drainage for complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2469-2471

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:

Moreno González E, Jiménez Romero C, Loinaz Seguro C, García Sesma A, Manrique Municio A, Calvo Pulido J, Cambra Molero F, Abradelo Usera M, Caso Maestro O, Marcacuzco Quinto A, Alegre Torrado C. Experiencia en el trasplante de órganos abdominales en el Hospital Doce de Octubre. *An RANM.* 2022;139(01): 36-42. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev04

REVISIÓN

LÍMITES Y DESAFÍOS DE LA CIRUGÍA UROONCOLÓGICA EN EL PACIENTE ANCIANO: UNA VISIÓN CRÍTICA SOBRE EL MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, VEJIGA Y RIÑÓN

LIMITATIONS AND CHALLENGES OF URO-ONCOLOGIC SURGERY IN ELDERLY PATIENTS: A CRITICAL REVIEW OF THE MANAGEMENT OF PROSTATE, BLADDER AND KIDNEY CANCER

Alberto Artiles Medina¹; Francisco Javier Burgos Revilla^{1,2}

¹ Servicio de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Universidad de Alcalá de Henares (UAH)

² Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Urología

Palabras clave:

Anciano;
Geriatría;
Urología;
Cáncer de próstata;
Cáncer de vejiga;
Cáncer de riñón.

Keywords:

Elderly;
Geriatrics;
Urology;
Prostate cancer;
Bladder cancer;
Kidney cancer.

Resumen

Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, cada vez son más comunes en la práctica clínica los escenarios desafiantes en oncogeriatría. Los resultados de los tratamientos curativos del cáncer, que han demostrado beneficio en la población general, no siempre se estudian en el paciente anciano. En muchas ocasiones, la edad cronológica en sí misma puede no reflejar con exactitud el riesgo de complicaciones o el potencial beneficio en supervivencia, en contraste con los cada vez más usados scores de fragilidad. Por ello, es primordial una adecuada valoración geriátrica integral preoperatoria.

Esta revisión aborda el reto de la toma de decisiones relativa al tratamiento quirúrgico en pacientes mayores en las principales neoplasias urológicas.

El cáncer de próstata en el paciente anciano supone un escenario complejo, siendo en este caso la esperanza de vida un factor determinante dado el comportamiento a menudo indolente del mismo durante la vida del paciente, en aras a evitar el sobretratamiento. Es indispensable afrontar este reto desde el mismo cribado del cáncer. En la literatura, existen datos heterogéneos en cuanto a supervivencia, si bien en general la prostatectomía radical en el anciano se acompaña de peores resultados funcionales y de una tasa de complicaciones quirúrgicas similar a la de los pacientes más jóvenes.

El cáncer de vejiga músculo-invasivo en el anciano representa asimismo un desafío, dada la alta tasa de complicaciones de la cistectomía radical y la evidencia de una menor supervivencia global y cáncer-específica en este grupo de pacientes.

Por último, el manejo del cáncer de riñón tiene como elementos clave en el anciano candidato a tratamiento quirúrgico la necesidad de preservar la función renal, considerando la cirugía conservadora de nefronas, y los escasos datos en cuanto a beneficio en supervivencia global. Por esta razón, la vigilancia de pequeñas masas es una estrategia útil.

Abstract

Due to the increase in life expectancy, challenging scenarios in oncogeriatrics are becoming more common in clinical practice. The outcomes of curative cancer treatments, which have shown benefits in the general population, are not always studied in elderly patients. Chronological age alone may not accurately correlate with the risk of complications or the potential benefit in survival, in contrast to the increasingly used frailty scores. Therefore, an adequate preoperative comprehensive geriatric assessment is essential.

This review addresses the challenge of decision-making regarding surgical treatment of the most frequent urological cancers in elderly patients.

Prostate cancer in elderly patients implies a complex scenario; life expectancy represents a determining factor given its often indolent behavior, in order to avoid overtreatment. It is crucial to face this challenge focusing on cancer screening primarily. In the literature, there are heterogeneous data regarding survival, although a similar rate of surgical complications and worse functional outcomes than younger patients have been reported.

Muscle-invasive bladder cancer in the elderly also represents a challenge, because of the high rate of complications of radical cystectomy and the evidence of lower overall and cancer-specific survival in this group of patients.

Finally, the key elements in the management of kidney cancer in elderly patients who are candidates for surgical treatment are the need to preserve renal function (considering nephron-sparing surgery) and the limited data regarding benefit in overall survival. For this reason, active surveillance of small renal masses can be a useful strategy.

Autor para la correspondencia

Alberto Artiles Medina

Hospital Universitario Ramón y Cajal

M-607, km. 9, 100 · 28034 Madrid, España.

Tlf.: +34 91 336 87 60 | E-Mail: albert.artiles@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En 2013, las personas de 65 años o más representaban el 16% de la población en los países desarrollados y, aunque este grupo de edad representa menos del 10% de la población mundial, supone el 48% de los nuevos casos de cáncer y el 58% de las muertes relacionadas con el cáncer.

El cáncer es indiscutiblemente una enfermedad vinculada al envejecimiento, y la mayoría de los diagnósticos y muertes ocurren en adultos mayores. En el ámbito de la urología, las edades medias en el diagnóstico del cáncer de próstata, vejiga y riñón son 70, 65 y 60 años, respectivamente(1). Esto nos sitúa frente a un escenario, presente y futuro, en el que el manejo del paciente anciano y/o “frágil” constituye un desafío en el ejercicio diario de la urología, y particularmente en la urooncológica.

Muchos de los procedimientos en cirugía urooncológica, como son la cistectomía radical (CR), la prostatectomía radical (PR), la nefroureterectomía y la nefrectomía (radical o parcial), son considerados el tratamiento <<gold estándar>> de las neoplasias malignas urológicas localizadas no susceptibles de otro tratamiento conservador o mini-invasivo. Sin embargo, estos procedimientos quirúrgicos en ocasiones conllevan un riesgo significativo de complicaciones, especialmente en pacientes mayores y frágiles(2).

El aforismo <<primum non nocere>> constituye uno de los fundamentos de la actividad del médico, que hace referencia a no producir un daño innecesario y evitable, huyendo tanto del nihilismo como de la obstinación diagnóstico-terapéutica a través de una adecuada valoración del riesgo-beneficio(3). Este precepto cobra especial importancia cuando nos encontramos ante un paciente anciano y frágil, donde las potenciales complicaciones de los procedimientos quirúrgicos deben ser sopesados con el beneficio en supervivencia global o específica del cáncer.

En la presente revisión, se abordan los aspectos generales del manejo del paciente anciano con cáncer de próstata, vejiga o riñón. Se fija específicamente la atención en las complicaciones, supervivencia y resultados funcionales del tratamiento quirúrgico de cada una de estas neoplasias en estadio localizado. Por la limitación en la extensión y dada la amplitud y complejidad del tema, no se tratará en esta revisión el manejo de las neoplasias localmente avanzadas o diseminadas.

DEFINICIÓN DE “ANCIANO” Y “ANCIANO FRÁGIL”

Como punto de partida de esta revisión, es necesario enfrentarnos a la pregunta: <<¿A qué llamamos “paciente anciano”?>>. De acuerdo con la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG), no

existe un punto de corte de edad universalmente aceptado para definir “anciano”. Esto refleja el hecho de que la edad cronológica en sí misma es menos importante que los eventos biológicos en el proceso de envejecimiento de un individuo. Sin embargo, la edad cronológica es una forma simple y práctica de definir una población diana, y los 70 años es actualmente el punto de corte más utilizado para definir al paciente anciano en el campo de la oncología geriátrica. El grupo de edad de > 70 años se usa comúnmente en ensayos clínicos en oncología. Probablemente, en muchas ocasiones este grupo aglutina una variedad de situaciones basales y comorbilidades que no siempre se correlacionan con la edad. Pese a esta heterogeneidad, en base a la literatura disponible, en torno a los 70 años de edad, se ha constatado un mayor riesgo de toxicidad relacionada con tratamientos sistémicos. Asimismo, con las mencionadas limitaciones, esta estratificación por edad es ampliamente utilizada para informar de los resultados por un gran volumen de literatura médica.

Por otro lado, es necesario definir “anciano frágil”. Se define como aquel que tiene una disminución de las reservas fisiológicas y un mayor riesgo de declinar, lo que lo sitúa en una situación de mayor vulnerabilidad ante perturbaciones externas y resulta en una mayor probabilidad para presentar episodios adversos (hospitalización, institucionalización, muerte, caídas) y pérdida de función, discapacidad o dependencia(4).

El grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica recomienda que todos los profesionales de la salud involucrados en la atención del cáncer en el paciente anciano presten mayor atención a la calidad de vida (QoL) de las personas mayores con cáncer(5).

UTILIDAD DE LAS HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN GERIÁTRICA

Numerosos estudios confirman la gran importancia clínica del síndrome de fragilidad en los resultados quirúrgicos. No obstante, no existe un método aceptado universalmente para medir las reservas fisiológicas del paciente quirúrgico anciano.

Un estudio observacional prospectivo (Dal Moro y cols.) analizó datos de 106 pacientes consecutivos ≥ 70 años sometidos a una cirugía urológica mayor (endoscópica o abierta). Como cirugía abierta se incluyeron cistectomía radical, prostatectomía radical y nefrectomía radical; y la cirugía endoscópica agrupó los procedimientos de resección transuretral de próstata y resección de tumores vesicales >4 cm. Estos autores encontraron una prevalencia global de fragilidad del 21,8%(6). Por lo tanto, muchos de los pacientes urológicos son ancianos frágiles, lo que dificulta aún más el manejo.

Por su parte, Brodak y cols. llevaron a cabo un estudio retrospectivo, evaluando resultados y complicaciones postoperatorias tempranas en pacientes ≥ 75 años. La cohorte incluyó a 221 pacientes que se sometieron a

procedimientos quirúrgicos en un servicio de urología entre enero de 2011 y diciembre de 2012. Como datos más destacables, las cirugías por tumores malignos se realizaron con éxito sin enfermedad residual y se registró una tasa de complicaciones del 22%, con una mortalidad perioperatoria <0,5%. Estos autores concluyen que la cirugía urológica en el paciente mayor es efectiva y segura(7).

Las nuevas herramientas de evaluación preoperatoria adaptadas a la urología pueden resultar beneficiosas para calcular el riesgo-beneficio de los procedimientos, de modo que los datos objetivos puedan guiar la toma de decisiones y el asesoramiento al paciente(6).

Existen múltiples herramientas de cribado de fragilidad, como el performance status (PS), G-8, o el VES-13, entre otros. Actualmente, se prefieren estas herramientas de valoración geriátrica a los clásicos scores de comorbilidad como el ASA o el índice de Charlson(8). Estas herramientas han sido testadas como predictor de complicaciones en diversos tumores urológicos. Por ejemplo, en el cáncer de próstata localizado la puntuación G8 y las comorbilidades tienen un papel significativo en la contraindicación quirúrgica(9). El Índice Pronóstico Multidimensional (IPM), basado en la Evaluación Geriátrica Integral, ha mostrado un valor predictivo en la mortalidad de los pacientes mayores con cáncer. Esta herramienta se calcula utilizando escalas validadas que exploran 8 dominios. La investigación de Liuu et al., que incluyó a 433 pacientes mayores con diferentes tipos de cáncer (principalmente cáncer de próstata), analizó el valor predictivo del IPM sobre la mortalidad al año y concluyó que dicho índice mejora la predicción del riesgo de mortalidad al año(10). Además, existe evidencia de la asociación entre la mortalidad al año y el estado nutricional y el Mini Nutritional Assessment (MNA*) abreviado alterado (11).

Una encuesta promovida por la SIOG arrojó interesantes resultados, que reflejan la diversificación en la actuación ante el paciente en oncogeriatría. Casi todos los cirujanos (>90%) ofrecen cirugía independientemente de la edad del paciente; solo el 48% considera obligatoria una valoración preoperatoria de la fragilidad. La puntuación del American Society of Anesthesiologists (ASA) score, el estado nutricional y funcional se utilizan con mayor frecuencia como herramientas de detección. Solamente el 6,4% de los cirujanos utiliza la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en su práctica diaria y la colaboración con los geriatras es baja (36,3%). También es variable el punto de corte para definir a un paciente como "anciano"; este es establecido en los 75 años por el 32,2% de cirujanos, y de forma similar un 30,6% sugiere un corte a los 70 años(12).

Es clave introducir el concepto de vejez avanzada, cuyo comienzo se sitúa en más de 80-85 años de edad, y que corresponde a las personas al final de su ciclo de vida y, por tanto, con menor expectativa de vida. Entre los años 1999 y 2019, la esperanza de vida de los hombres en España ha aumentado de 75,4 a 80,9 años, y en el caso de las mujeres de 82,3 a 86,2 años(13).

En los sucesivos epígrafes, se discutirán los resultados del tratamiento quirúrgico para los tres principales tumores urológicos, sintetizando los estudios más destacados y/o recientes en cada uno de estos tumores y para el grupo etario definido como "anciano".

Sin embargo, cabe destacar que las conclusiones derivadas de esta revisión de la literatura están limitadas por el carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios que abordan el manejo del cáncer en pacientes mayores. La mayor parte de dichos estudios son unicéntricos, y muchos adolecen de sesgo de selección (inclusión del grupo de pacientes operados, exclusión de pacientes no candidatos a cirugía). Muchos estudios han señalado que los pacientes mayores/frágiles están infrarrepresentados en los ensayos controlados aleatorios (ECA) que prueban las terapias contra el cáncer(14). A menudo se reportan datos solo del grupo de intervención (no controlados), como es el caso de los estudios sobre el resultado funcional de la prostatectomía en el paciente anciano.

SÍNTESIS

Cáncer de próstata

La detección y el tratamiento del cáncer de próstata adquieren cada vez mayor importancia con el envejecimiento progresivo de la población, dado que actualmente no existen pautas establecidas para el <<screening>> y tratamiento del cáncer de próstata en hombres de edad avanzada.

No existen claras recomendaciones sobre cómo proceder en este escenario. Sin embargo, varios organismos han realizado esfuerzos para consensuar el manejo. Por ejemplo, un panel de expertos en Iowa puso de manifiesto la falta de evidencia de nivel I con respecto a la mayoría de los aspectos del diagnóstico y manejo del cáncer de próstata en hombres mayores de 75 años y enfatizó el acuerdo en la necesidad de un mayor asesoramiento a los pacientes de esta edad sobre los beneficios y riesgos de la detección del cáncer de próstata(15).

Al analizar los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado en el paciente anciano, se atenderá a los resultados oncológicos (supervivencia global, cáncer-específica y libre de progresión o recurrencia) y a los resultados quirúrgicos (tasa de complicaciones, mortalidad perioperatoria) y funcionales (continencia, potencia, estenosis de cuello a largo plazo). Los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1.

Con respecto, a los resultados funcionales, globalmente existen peores resultados en términos de potencia y continencia postoperatorias en el grupo de pacientes mayores. Traboulsi y cols. realizaron un estudio retrospectivo para valorar los resultados funcionales posoperatorios después de la prostatectomía radical asistida por robot (PRAR) en hombres mayores con cáncer de próstata localizado. Según

estos autores, los pacientes ≥ 70 años tuvieron tasas de continencia posoperatoria significativamente inferiores en comparación con los pacientes de 66 a 69 años(17). Por su parte, Sokolov y cols. demostraron que la realización de PR con preser-

vación de bandeletas es oncológicamente segura en pacientes de edad avanzada, aunque en estos pacientes la recuperación de la función eréctil es más lenta en comparación con un grupo de pacientes < 65 años(16).

Tabla 1.- Complicaciones y resultados oncológicos y funcionales del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado.

Autor	Año	Tipo de tto.	Grupo/s y n
PROSTATECTOMÍA RADICAL			
Sokolov y cols. (16)	2021	PR con preservación de bandeletas	117 pacientes ≥ 65 años vs 333 pacientes < 65 años (grupo control)
Traboulsi y cols.(17)	2020	PRAR	> 65 años (n = 302): 66-69 años (n = 214) y ≥ 70 años (n = 88).
Ranasinghe y cols.(18)	2018	PR	332 pacientes > 75 años y 14324 pacientes < 75 años
Yadav y cols. (19)	2015	PRAR	≥ 70 años (n = 39)
Mitsuzuka y cols.(20)	2014	PR	< 70 o ≥ 70 años; 333 pacientes de cada grupo
COMPARACIÓN DE DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO			
Sanci y cols. (21)	2021	PRAR vs PRA retropública	≥ 70 años: PRA (n = 149) y PRAR (n = 102)
Capogrosso y cols.(22)	2018	HIFU de toda la glándula vs PR	≥ 70 años: HIFU (n = 84) y PR (n = 168)

N/A: no aplicable. Prostatectomía radical (PR). Prostatectomía radical abierta (PRA). Prostatectomía radical asistida por robot (PRAR). Mortalidad por otras causas (MOC). Salvage-free survival (SFS). Supervivencia global (SG). Supervivencia libre de metástasis (SLM). Supervivencia libre de recurrencia (SLR).

En relación con las complicaciones perioperatorias, la incidencia es baja (19) y no existen diferencias en complicaciones postoperatorias graves (Clavien-Dindo mayor a 3) con respecto a los pacientes más jóvenes(16).

Algunos trabajos, como el de Ranasinghe y cols. refieren peores resultados oncológicos de la PR en el paciente anciano. En este estudio, un porcentaje mayor de hombres > 75 años tuvo un Gleason ≥ 8 (16,6 % frente a 11,4 %, $p < 0,001$), pero un estadio

Complicaciones	Supervivencia	Resultados funcionales (continencia y potencia)
No diferencias en complicaciones postoperatorias graves (\geq Clavien-Dindo III): 2,55% y 2,7%	SLR a 5 años: 95,4% en < 65 años vs 92,1% en ≥ 65 años ($p=0,31$)	≥ 65 años: recuperación más lenta de la función eréctil
N/A	N/A	≥ 70 años: tasas de continencia inferiores
N/A	SG a 10 años: tasas más bajas en >75 años (27,7 % frente a 89,1 %) SCE a 10 años: tasas más bajas (94,3% vs 97,4%)	N/A
No complicaciones intraoperatorias ni perioperatorias significativas	N/A	Estenosis del cuello vesical: 0% Continencia a 1 año: 94,8% (n = 37)
N/A	SLR a 5 años: 83,4% < 70 años y 80,1 % ≥ 70 SCE a 5 años: 100% en <70 y 99,4 % ≥ 70 años SG a 5 años: 98,4% <70 y 96,4 % ≥ 70 años	N/A
Tasa de complicaciones \geq grado 3: 4,7% PRA vs 4,9% PRAR	N/A	Potencia a 24 meses: 78,5% PRA frente al 79,4% PRAR Continencia a 24 meses: 21,8% PRA frente a 22,6% PRAR
Tasa comparable de complicaciones de grado \geq III	SFS a 5 años: PR 93,4 % vs 74,8 % HIFU ($p < 0,01$) No diferencias en SG y SLM	Mejores resultados de continencia a 6 meses en HIFU, pero puntuaciones medias IPSS más altas.

similar de la enfermedad. Los hombres >75 años tuvieron tasas más bajas de supervivencia global a 5 y 10 años (67,3% frente a 96,3% y 27,7% frente a 89,1%) y de supervivencia cáncer-específica a 5 y 10 años (96,2% frente a 99,3% y 94,3% versus 97,4%), respectivamente(18). Otros trabajos, como el de Mitsuzuka y cols., no observa diferencias en supervivencia.

Además de la PR, los tratamientos activos para el cáncer de próstata incluyen la radioterapia (RT) y la terapia focal (crioterapia o High-Intensity Focused Ultrasound - HIFU). A este respecto, nuestra serie del H. Ramón y Cajal (2020), comparando las modalidades de tratamiento para el cáncer de próstata de bajo riesgo, evidenció la tendencia a utilizar la edad como elemento de decisión en la práctica clínica entre unas opciones y otras. La RT se indicó en pacientes con mayor edad (media 69,5 años), en comparación con la crioterapia (60,5) o la prostatectomía radical (63,5 años) ($p < 0,05$)(23).

En cuanto a las diferencias entre estas modalidades, Capogrosso y cols. compara HIFU y PR en el paciente anciano y describe una tasa similar de complicaciones grado \geq III de Clavien-Dindo(22). Sancí y cols. no detectan diferencias en complicaciones ni resultados funcionales entre los abordajes abierto y robótico de la PR en pacientes ancianos(21).

Cáncer de vejiga

De acuerdo con las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU), cuando se considera el tratamiento quirúrgico radical en el cáncer de vejiga músculo-invasivo, es importante evaluar el estado funcional basal y la calidad de vida (QoL) de los pacientes de edad avanzada utilizando una evaluación geriátrica estandarizada, así como llevar a cabo una evaluación médica estándar. Se ha demostrado que la sarcopenia es un predictor independiente de supervivencia global (SG) y cáncer-específica (SCE) en un gran estudio multicéntrico con pacientes sometidos a cistectomía radical.

Otros factores de riesgo para la morbilidad incluyen cirugía abdominal previa, enfermedad extravesical y RT previa(24).

Es conocido que la tasa de complicaciones global, y particularmente entre los pacientes ancianos sometidos a cistectomía, es muy alta. No parece que el tipo de derivación urinaria sea un factor decisivo, habiéndose informado que la ureterocutaneostomía tiene una tasa de complicaciones equivalente a los procedimientos de derivación más comunes(25).

En general, la literatura médica coincide en que la edad no incrementa las complicaciones con respecto al grupo de pacientes más jóvenes. Lin y cols. llevaron a cabo un estudio con 430 pacientes, no habiéndose identificado diferencias signifi-

cativas entre los grupos de mayor y menor edad para las tasas de mortalidad y reingreso a los 30 y 90 días, la duración de la estancia en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria y los gastos médicos en pacientes sometidos a CR por cáncer de vejiga. Se concluye que algunos pacientes mayores sanos pueden ser buenos candidatos para este tratamiento curativo(26). Young y cols. han publicado un estudio que señala que la CR en pacientes ≥ 75 años tiene una morbilidad perioperatoria similar a la de los pacientes más jóvenes y puede ofrecerse en pacientes ancianos seleccionados.

Estos autores defienden, en consecuencia, que la edad no debería ser una contraindicación absoluta para la CR(27).

Una amplia revisión sistemática llevada a cabo por Fonteyne y cols. indica que la CR se asocia con peor supervivencia global (SG), cáncer-específica (SCE) y mortalidad perioperatoria al incrementarse la edad. El impacto de la edad en la morbilidad tardía es menos claro(28). En nuestra serie del H. Ramón y Cajal (2020), se obtienen resultados similares a los publicados en la literatura(29). Los pacientes mayores no tienen más complicaciones postoperatorias que los pacientes más jóvenes, si bien la supervivencia global y cáncer-específica es menor en pacientes >75 años.

De la serie de Galetti y cols. de 413 pacientes sometidos a CR abierta se desprende que la edad cronológica no se asocia significativamente con la supervivencia, siendo el índice de comorbilidad el único factor de riesgo significativo para la incidencia de cualquier complicación ($OR = 0,83$, $p = 0,002$)(30).

Izquierdo y cols. analizan una serie con un total de 111 pacientes. Como principales conclusiones se incluyen que la CR tiene una alta tasa de complicaciones, reingreso hospitalario y mortalidad perioperatoria. Por consiguiente, la selección cuidadosa de los pacientes es esencial para minimizar las complicaciones de esta cirugía. Oncológicamente, la supervivencia libre de progresión del tumor (SLP) y la supervivencia específica del cáncer son bajas para los pacientes mayores con enfermedad $\geq pT3$. Las alternativas como la terapia trimodal deben considerarse dentro de un enfoque multidisciplinar(31).

En relación con la terapia de preservación vesical mediante RT, Horlemann y cols., a partir de los datos de la SEER, afirman que la cistectomía radical se asocia con prácticamente la mitad de mortalidad cáncer-específica en el paciente anciano que la radioterapia, independientemente de la administración concomitante de quimioterapia(32).

En la Tabla 2, se puede consultar la evidencia sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de vejiga en el paciente anciano.

Tabla 2.- Complicaciones y resultados oncológicos del tratamiento quirúrgico del cáncer de vejiga tratado mediante cistectomía radical en el paciente anciano.				
Autor	Año	Grupo/s y n	Complicaciones	Supervivencia
COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS				
Galetti y cols. (30)	2021	285 pacientes < 75 años y 128 ≥ 75 años sometidos a CR abierta	N/A	La edad cronológica no se asoció con la supervivencia
Lin y cols.(26)	2018	430 pacientes divididos en ≤75 y >75 años	No diferencias en tasas de mortalidad y reingreso a 30 y 90 días	N/A
Young y cols.(27)	2017	81 pacientes sometidos a CR: Grupo A, < 75 años (n = 51) y Grupo B, ≥ 75 años (n = 30)	Tasa de mortalidad a 30 días: 4% < 75 años vs 6,6% > 75 años Tasa global de complicaciones perioperatorias: 57% < 75 años vs 66% > 75 años	N/A
SERIES DE PACIENTES ANCIANOS				
Martin y cols. (25)	2019	212 pacientes de 75 a 95 años	Complicación de cualquier grado de Clavien: 57,8 % (24,1% ≥ Clavien 3) Mortalidad a 30 y 90 días fue 9,9% y 16%, respectivamente	SG a 3 años: 35,8%
Izquierdo y cols. (31)	2015	111 pacientes ≥ 80 años	Tasa de complicaciones tempranas: 50,4% Tasa de complicaciones tardías: 32%	SLP a 12 meses: 83,9% para ≤pT1, 70,2 % para pT2 y 36 % para ≥pT3 SCE a 12 meses: 85,6% para ≤pT1, 75,1% para pT2 y 42,5 % para ≥pT3
COMPARACIÓN DE MODALIDADES DE TRATAMIENTO				
Horlemann y cols.(32)	2021	2663 pacientes con 75 a 79 años (1808 CR vs 855 RT) y 3569 pacientes de 80 a 89 años (1551 CR vs 2018 RT)	N/A	Tasas de MCE a 5 años en la cohorte de 75 a 79 años: 22,0 CR vs 49,0% RT. HR de 0,41 (IC95% 0,30-0,57, p<0,001) a favor de CR

N/A: no aplicable. Cistectomía radical (CR). Mortalidad cáncer específica (MCE). Radioterapia (RT). Supervivencia cáncer-específica (SCE). Supervivencia global (SG). Supervivencia libre de progresión (SLP).

Tabla 3.- Complicaciones y resultados oncológicos y funcionales del tratamiento quirúrgico del cáncer de riñón en pacientes ancianos.

Autor	Año	Tipo de tto.	Grupo/s y n	Complicaciones
SERIES DE NEFRECTOMÍA EN PACIENTES ANCIANOS				
Vartolomei y cols. (40)	2019	NPAR	52 pacientes ≥ 70 años	Tasa de complicaciones: 15,4%
COMPARACIÓN DE RESULTADOS POR EDAD				
Sirithanaphol y cols. (34)	2019	NP o NR	101 pacientes: < 65 años (n = 74) y ≥ 65 (n = 27).	Tasa de complicaciones: 22% ≥ 65 y el 12% < 65 años
Poletajew y cols.(46)	2019	NP o NR	55 pacientes ancianos (> 75 años) y 296 controles < 75	Tasa de complicaciones no difirió entre los grupos (3,6% frente a 4,4%, p = 0,63)
Gao y cols.(41)	2018	NP o NR	672 pacientes divididos en < 40 años, 40-75 y ≥ 75 años)	N/A
Peyton y cols.(37)	2017	NR	392 pacientes: ≥ 70 años (n = 110), o < 70 (n = 282)	N/A
O'Malley y cols.(38)	2012	NP versus NR	273 < 75 años y 74 ≥ 75 años	Tasa de complicaciones similar
Roos y cols.(39)	2011	NP o NR por tumores renales > 4 cm	< 55 años (n = 81) y > 65 años (n = 85)	Tasa de complicaciones similar entre los grupos de edad
PARCIAL VS RADICAL				
Mir y cols.(42)	2020	NP o NR	> 75 años: 613 pacientes NR vs 613 controles sometidos a NP	Tasa global de complicaciones: mayor en NP (33% vs 25%; p = 0,01)
Veccia y cols.(43)	2020	NPAR o NRAR para masas renales cT1b o \geq cT2	417 pacientes ≥ 65 años	Tasa de complicaciones globales: mayor en NPAR (38 frente a 23%; p = 0,05), pero no de complicaciones mayores (p = 0,678)
An y cols.(35)	2017	NP o NR	≥ 65 años: NP (n = 437) y NR (n = 350)	Similar tasa de complicaciones (37,8% NP frente a 38,9% NR)
COMPARACIÓN CON ABLACIÓN				
Bertolo y cols.(44)	2019	NPAR vs crioablación	312 pacientes > 75 años a los que se les realizó NP o crioablación	Tasa global de complicaciones: mayor para la NPAR (31% frente a 9%; p = 0,007), pero no diferencias en complicaciones mayores
Cholley y cols.(45)	2018	NP vs ablación por RF	100 pacientes > 75 años (26 NP -grupo 1- y 74 ablación por radiofrecuencia -grupo 2-)	No diferencias en las complicaciones

N/A: no aplicable. Mortalidad cáncer-específica (MCE). Mortalidad por otras causas (MOC). Nefrectomía parcial (NP). Nefrectomía parcial asistida por robot (NPAR). Nefrectomía radical (NR). Nefrectomía radical asistida por robot (NRAR). Radiofrecuencia (RF). Supervivencia cáncer-específica (SCE). Supervivencia global (SG). Supervivencia libre de recurrencia (SLR). Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)

Supervivencia	Función renal
SLE: 89,33% SG: 90,06% SCE: 94,4%	Función renal alterada en 10 (19,2%) pacientes antes de la cirugía y en 11 (21,1%) pacientes después (ERC estadio > 2)
Supervivencia: menor en ≥ 65 ; HR 2,25; IC95% 1,08-4,69, $p=0,031$	Disminución de la función renal comparable entre los dos grupos
SG: 94,6% < 75 frente a 87% > 75 años, $p=0,036$ SCE: 97,3% < 75 frente a 89,1% > 75 años, $p=0,0008$	Desarrollo de ERC: 3,4% de controles < 75 y no se informó en el grupo de ancianos ($p = 0,37$)
SG: edad ≥ 75 años fue factor de riesgo independiente (HR=4,36; IC95 %: 1,31-14,48; $p=0,016$) SCE: edad no fue factor de riesgo (HR = 2,65; IC95%: 0,77-9,16; $p = 0,124$)	N/A
SG similar	TFGe: 46,8 ≥ 70 años vs 57,4 ml/minuto/1,73 m2, $p = 0,001$
Supervivencia similar entre los grupos	N/A
SG no difirió entre NP vs NR en pacientes jóvenes ($p = 0,655$) y ancianos ($p = 0,058$)	ERC tras NR: 31,1% < 55 años vs 50,9% > 65 ERC tras NP: 15,5% de pacientes jóvenes vs 24,2% de ancianos
MG: NP HR = 0,71; $p = 0,56$ MOC: NP HR = 0,74; $p = 0,5$ MCE: NP HR = 0,19; $p = 0,05$	Disminución media de TFGe: 39% NR frente a 17% NP; $p < 0,01$
SLR: no se asoció con tipo de procedimiento (HR: 0,47; $p=0,152$) MG: no se asoció con tipo de procedimiento (HR 0,22; $p=0,084$)	TFGe: mejores resultados funcionales en NPAR ($55,4 \pm 22,6$ frente a $45,7 \pm 15,7$ ml/min; $p = 0,016$)
SG y SCE equivalentes entre las modalidades	Variación en TFGe menor en NP frente a NR (6,4 frente a 19,7, $p < 0,001$)
No diferencias en SCE (100% NPAR vs 95% crioablación, $p = 0,3$) y SG (80% vs 75%, $p = 0,2$) SLR: mayor para NPAR (100% vs 83% crioablación, $p = 0,02$)	TFGe comparable
Mediana de SG: 45 NP vs 27 meses RF ($p = 0,23$) Mediana de SLR: 28 NP frente a 10 meses RF ($p = 0,34$)	Pérdida de función renal: $1,5 \pm 14$ mL/min/1,73m2 para NP y 3 ± 14 mL/min/1,73m2 para RF ($p = 0,69$)

Cáncer renal

Debido al aumento de la esperanza de vida y del uso de diferentes técnicas de imagen (tomografía computarizada, ecografía o resonancia magnética) en la práctica clínica, se ha producido un aumento de la incidencia de tumores renales incidentales en pacientes de edad avanzada(33). Ya algunos autores, como Sirithanaphol o An y cols., han afirmado que la edad por sí sola no puede considerarse una contraindicación para la nefrectomía en el carcinoma de células renales (CCR)(34) (35). Según un estudio sobre las tendencias en el manejo del cáncer renal en la edad avanzada, estamos asistiendo a una mejoría significativa en la supervivencia a corto y largo plazo de estos pacientes(36).

Discutiremos en las sucesivas líneas los resultados funcionales, oncológicos y perioperatorios.

En relación a los resultados funcionales de la nefrectomía en el paciente anciano, en términos de pérdida de función renal o tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada postoperatoria, diversos trabajos señalan que los pacientes ancianos sometidos a nefrectomía radical tienen peores resultados funcionales renales. Después de la nefrectomía, estos pacientes tienen un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (ERC) que los pacientes no ancianos. Estos hallazgos deben ser considerados durante la toma de decisiones preoperatoria(37). Los ancianos suelen tener una función renal basal reducida, lo que indica que se debe elegir la cirugía de conservación de nefronas siempre que sea posible(38).

Según Roos y cols., la tasa de complicaciones de la nefrectomía no difiere entre los grupos de edad ni entre los tipos de cirugía (parcial versus radical)(39). O'Malley y cols. informan de una mayor estancia hospitalaria en el paciente anciano, si bien alegan que esta se asocia con mínima comorbilidad y con buen estado funcional(38).

En lo relativo a los resultados oncológicos, Vartolomei y cols. informan de los resultados en un subgrupo de 52 pacientes con edad ≥ 70 años de su serie de nefrectomías. De acuerdo con estos autores, la supervivencia libre de enfermedad, la SG y la SCE fue del 89,33 %, 90,06 % y 94,4 %, respectivamente(40). En el trabajo de Gao y cols., se concluyó que la edad ≥ 75 años es un factor de riesgo independiente para la supervivencia global (HR=4,4; IC95 %: 1,3-14,5; P=0,02), aunque este no fue el caso de la supervivencia cáncer-específica (HR = 2,6; IC95%: 0,8-9,2; P = 0,12)(41).

Clásicamente, otra controversia es la disyuntiva entre nefrectomía parcial o radical en el anciano. Más allá de las ya conocidas indicaciones para cada tipo de técnica según las características del tumor, existe un riesgo potencial de complicaciones más graves tras NP. En este sentido, Mir y cols. comparan los resultados de la NP con los de la NR en pacientes mayores. Concluyen que la realización de NP en pacientes muy ancianos con tumor renal localizado no compromete los resultados oncológicos y permite una mejor conservación funcional a medio plazo (3 años), en relación con la NR(42). Vecchia y cols. avalan los

resultados prometedores quirúrgicos y oncológicos de la NPAR en pacientes mayores con masas renales grandes, que permite además una mejor conservación funcional en relación con la NRAR(43).

Considerando otras modalidades de tratamiento en pacientes ancianos, debemos hacer mención a la crioablación y a la ablación por radiofrecuencia. Bertolo y cols. contrastan los resultados de la nefrectomía parcial robótica (NPAR) con la crioablación en pacientes de edad avanzada (>75 años). Aunque con una mayor tasa de recurrencias, los datos de este trabajo confirman que la crioablación es una opción de tratamiento con menor perfil de morbilidad para el tratamiento de masas renales pequeñas en la población anciana, con una TFG estimada y una supervivencia cáncer-específica comparables a la cirugía(44). Asimismo, un estudio de 2018 ha mostrado mejores resultados perioperatorios para la ablación por radiofrecuencia que para la NP, sin diferencias significativas en la supervivencia. Las pérdidas de función renal fueron escasas y similares en dicho estudio(45).

En el caso de pequeñas masas renales incidentales, es esencial destacar que varios estudios han demostrado que la vigilancia activa de las mismas es una opción en este grupo de pacientes. De hecho, el riesgo de metástasis es bajo (1,1%), y en pacientes mayores de 75 años con comorbilidades y un crecimiento tumoral lento (media 0,13 cm/año), la nefrectomía no aumenta la supervivencia global. Por tanto, la vigilancia de pequeñas masas renales de crecimiento lento es segura en pacientes de edad avanzada que son malos candidatos a tratamiento quirúrgico(8).

Finalmente, la Tabla 3 contiene los estudios más destacados sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de riñón en ancianos.

CONCLUSIONES

La esperanza de vida en los países desarrollados ha aumentado y, por tanto, los pacientes de edad avanzada son cada vez más comunes en nuestra práctica clínica. Actualmente, uno de los mayores retos de la Medicina es lograr el equilibrio entre la esperanza de vida de los pacientes de edad avanzada y el uso racional de los tratamientos agresivos a nuestro alcance.

Es crucial para decidir el manejo de estos pacientes la distinción entre edad biológica y cronológica, para lo cual pueden ser de utilidad las escalas de fragilidad, así como la valoración del impacto en la calidad de vida y la supervivencia estimada.

Pese a los estudios analizados y las pautas globales promovidas desde diversos foros y organismos, el tratamiento radical del cáncer en pacientes de edad avanzada sigue suponiendo un gran desafío, debido a las incertidumbres con respecto al riesgo de complicaciones quirúrgicas y el resultado funcional, así como al beneficio en supervivencia.

En el cáncer de próstata, es fundamental afrontar el problema desde su origen, delimitando bien las pautas de cribado y valorando riesgo-beneficio en el paciente de edad avanzada. Con respecto a los resultados quirúrgicos, la literatura nos informa de una tasa asumible de complicaciones, no mayor con la edad, y resultados dispares en cuanto a supervivencia. Según diversos estudios, se obtienen peores resultados funcionales, especialmente en continencia, en este grupo.

En el cáncer de vejiga, la tasa de complicaciones global tras tratamiento mediante cistectomía radical es elevada, aunque no siendo superior en el grupo de mayor edad. No obstante, hay evidencia derivada de revisiones sistemáticas sobre la menor supervivencia global y cáncer-específica tras cistectomía radical en el paciente anciano.

Respecto al cáncer de riñón, el mayor riesgo de progresión a enfermedad renal avanzada en el paciente anciano, pone en valor la cirugía conservadora de nefronas (NP). Los datos publicados informan, en su mayoría, de una tasa de complicaciones de la nefrectomía no variable según la edad, no siendo así para la supervivencia. Existen estudios que consideran la edad un factor de riesgo independiente para la supervivencia global.

La cirugía urooncológica en el paciente anciano representa un reto para los urólogos. En este contexto, tienen gran relevancia en la toma de decisiones la valoración geriátrica integral, así como el enfoque en años de vida ajustados por calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Droz JP, Boyle H, Albrand G, Mottet N, Puts M. Role of geriatric oncologists in optimizing care of urological oncology patients. *Eur Urol Focus*. 2017; 3(4-5): 385-394.
2. Kostakopoulos NA, Karakousis ND. Frailty assessment and postoperative complications in urologic oncology operations. *J frailty Sarcopenia Falls*. 2020; 5(3): 57-61.
3. Alonso-Renedo FJ, González-Ercilla L, Iraizoz-Apezteguía I. El anciano con enfermedad avanzada de órgano: Consideraciones desde la geriatría, la medicina paliativa y la bioética. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014; 49(5): 228-234.
4. Lesende IM, Iturbe AG, Pavón JG, Cortés JJB, Soler PA. El anciano frágil: Detección y tratamiento en AP. *Atención Primaria*. 2010; 42(7): 388-393.
5. Scott F, Bossi P, Carola E et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1718-1726.
6. Dal Moro F, Morlacco A, Motterle G, Barbieri L, Zattoni F. Frailty and elderly in urology: Is there an impact on post-operative complications? *Cent Eur J Urol*. 2017; 70(2): 197.
7. Brodak M, Tomasek J, Pacovsky J, Hholub L, Hhusek P. Urological surgery in elderly patients: Results and complications. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 379-385.
8. Ploussard G, Albrand G, Rozet F, Lang H, Pailaud E, Mongiat-Artus P. Challenging treatment decision-making in older urologic cancer patients. *World J Urol*. 2014; 32(2): 299-308.
9. Kodama H, Hatakeyama S, Momota M et al. Effect of frailty and comorbidity on surgical contraindication in patients with localized prostate cancer (FRART-PC Study). *Urol Oncol*. 2021; 39(3): 191.e1-191.e8.
10. Liuu E, Hu C, Valero S et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1): 295.
11. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 288-300.
12. Ghignone F, van Leeuwen BL, Montroni I et al. The assessment and management of older cancer patients: a SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 297-302.
13. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [Internet]. [citado 17-01-2022]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
14. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9(1): 15-23.
15. Konety BR, Sharp VJ, Raut H, Williams RD. Screening and management of prostate cancer in elderly men: the Iowa Prostate Cancer Consensus. *Urology*. 2008; 71(3): 511-514.
16. Sokolov EA, Veliev EI, Veliev RA. Feasibility and risks of nerve-sparing technique of radical prostatectomy in elderly patients. *Urologia*. 2021; 2021(2): 57-61.
17. Traboulsi SL, Nguyen DD, Zakaria AS et al. Functional and perioperative outcomes in elderly men after robotic-assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol*. 2020; 38(11): 2791-2798.
18. Ranasinghe W, Wang LL, Persad R, Bolton D, Lawrentschuk N, Sengupta S. Survival outcomes in elderly men undergoing radical prostatectomy in Australia. *ANZ J Surg*. 2018; 88(3): E189-193.
19. Yadav R, Gupta NP, Akpo EE, Kumar A. Perioperative and continence outcomes of robotic radical prostatectomy in elderly Indian men (≥ 70 years): a sub-group analysis. *Indian J Urol*. 2015; 31(3): 229-233.
20. Mitsuzuka K, Koie T, Narita S et al. Are pathological and oncological outcomes of elderly men treated with radical prostatectomy worse than those of younger men? Matched-pair analysis between patients aged. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44(6): 587-592.

21. Sancı A, Özkaya ME, Oguz ES et al. Perioperative adverse events and functional outcomes following open and robot-assisted prostatectomy in patients over age 70. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(11): e14754.
22. Capogrosso P, Barret E, Sánchez-Salas R et al. Oncological and functional outcomes of elderly men treated with HIFU vs. minimally invasive radical prostatectomy: a propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(1): 185-191.
23. Artiles Medina A. Comparison of management strategies for low-risk prostate cancer patients. SIU Academy. [Internet]. [citado 16-01-2022]. Disponible en: <https://academy.siu-urology.org/siu/2020/40th-SIU-Virtual/310268/alberto.del.cristo.artiles.medina.comparison.of.management.strategies.for.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D808220>
24. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Uroweb [Internet]. [citado el 15-01-2022]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>
25. Martin C, West JM, Palermo S et al. Elderly patients undergoing cystectomy, comparing preoperative American Society of Anesthesiology and Eastern Cooperative Oncology Group scores and operative approaches. *Urologia.* 2019 ;86(4): 183-188.
26. Lin WY, Wu CT, Chen ME, Chang YH, Lin CL, Kao CH. Cystectomy for bladder cancer in elderly patients is not associated with increased 30- and 90-day mortality or readmission, length of stay, and cost: Propensity score matching using a population database. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 1413-1418.
27. Young MJ, Elmussareh M, Weston P, Dooleniya M. Radical cystectomy in the elderly - Is this a safe treatment option? *Arab J Urol.* 2017; 15(4): 360-365.
28. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J et al. Curative treatment for muscle invasive bladder cancer in elderly patients: a systematic review. *Eur Urol.* 2018; 73(1): 40-50.
29. Artiles Medina A. Radical cystectomy in elderly patients: postoperative complications and oncological outcomes. SIU Academy [Internet] [citado 16-01-2022]. Disponible en: <https://academy.siu-urology.org/siu/2020/40th-SIU-Virtual/309954/alberto.del.cristo.artiles.medina.radical.cystectomy.in.elderly.patients.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D808220>
30. Prayer Galetti T, Soligo M, Morlacco A et al. Morbidity, mortality, and quality assessment following open radical cystectomy in elderly patients with bladder cancer. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33(4): 1049-1061.
31. Izquierdo L, Peri L, Leon P et al. The role of cystectomy in elderly patients - a multicentre analysis. *BJU Int.* 2015; 116(Suppl 3): 73-79.
32. Horlemann B, Würnschimmel C, Hoeh B et al. Radical cystectomy vs. radiotherapy in urothelial bladder cancer in elderly and very elderly patients. *Clin Genitourin Cancer.* 2022; 20(1): 93.e1-93.e9
33. Mehralivand S, Thomas C, Hampel C, Thüroff JW, Roos FC. Renal function in the elderly after radical tumor nephrectomy and partial nephrectomy. *Urologie A.* 2012; 51(10): 1375-1380.
34. Sirithanaphol W, Pachirat K, Rompsaithong U, Kiatsopit P, Ungareevittaya P, Chindaprasirt J. Perioperative outcomes in elderly patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Res reports Urol.* 2019; 11: 195-199.
35. An JY, Ball MW, Gorin MA et al. Partial vs radical nephrectomy for t1-t2 renal masses in the elderly: comparison of complications, renal function, and oncologic outcomes. *Urology.* 2017; 100: 151-157.
36. Hsu RCJ, Barclay M, Loughran MA, Lyratzopoulos G, Gnanapragasam VJ, Armitage JN. Time trends in service provision and survival outcomes for patients with renal cancer treated by nephrectomy in England 2000-2010. *BJU Int.* 2018; 122(4): 599-609.
37. Peyton CC, Rothberg MB, Jiang V, Heavner MG, Hemal AK. Comparative analysis of renal functional outcomes and overall survival of elderly vs nonelderly patients undergoing radical nephrectomy. *J Endourol.* 2017; 31(2): 198-203.
38. O'Malley RL, Hayn MH, Hellenthal NJ, Kim HL, Underwood W, Schwaab T. Safety and outcomes of surgical treatment of renal cell carcinoma in the elderly. *Can J Urol.* 2012; 19(1): 6111-6117.
39. Roos FC, Brenner W, Albert C, Müller M, Thüroff JW, Hampel C. Perioperative morbidity and renal function in young and elderly patients undergoing elective nephron-sparing surgery or radical nephrectomy for renal tumours larger than 4 cm. *BJU Int.* 2011; 107(4): 554-561.
40. Vartolomei MD, Matei DV, Renne G et al. Long-term oncologic and functional outcomes after robot-assisted partial nephrectomy in elderly patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2019; 71(1): 31-37.
41. Gao X, Hu L, Pan Y, Zheng L. Surgical outcomes of nephrectomy for elderly patients with renal cell carcinoma. *Pakistan J Med Sci.* 2018; 34(2): 288-293.
42. Mir MC, Pavan N, Capitanio U et al. Partial versus radical nephrectomy in very elderly patients: a propensity score analysis of surgical, functional and oncologic outcomes (RESURGE project). *World J Urol.* 2020; 38(1): 151-158.
43. Veccia A, Dell'Oglio P, Antonelli A et al. Robotic partial nephrectomy versus radical nephrectomy in elderly patients with large renal masses. *Minerva Urol Nefrol.* 2020; 72(1): 99-108.
44. Bertolo R, Garisto J, Armanyous S, Agudelo J, Lioudis M, Kaouk J. Perioperative, oncological and functional outcomes after robotic partial nephrectomy vs. cryoablation in the elderly: a propensity score matched analysis. *Urol Oncol.* 2019; 37(4): 294.e9-294.e15.

45. Cholley I, Correas JM, Masson-Lecomte A et al. Comparison of operative and oncologic results between partial nephrectomy and radiofrequency ablation for treatment of renal tumors in patients older than 75. *Prog Urol*. 2018; 28(1): 55-61.
46. Poletajew S, Zapała P, Kopczyński B et al. Surgical treatment for renal masses in the elderly: analysis of oncological, surgical and functional outcomes. *Int Braz J Urol*. 2019; 45(3): 531-540.

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:

Artiles Medina A, Burgos Revilla JF. Límites y desafíos de la cirugía urooncológica en el paciente anciano: Una visión crítica sobre el manejo del cáncer de próstata, vejiga y riñón. *An RANM*. 2022;139(01): 43–55. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev05

ENHANCED SERUM MYELOPEROXIDASE LEVEL CORRELATES WITH CLINICAL FEATURES OF PARKINSON'S DISEASE

EL AUMENTO DE LA MIELOPEROXIDASA SÉRICA SE CORRELACIONA CON DATOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Emilio Fernández-Espejo

Laboratorio de Medicina Regenerativa, Red Andaluza de Investigación Clínica y Traslacional en Neurología,
Hospital Regional Universitario de Málaga

Académico correspondiente de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, Barcelona

Keywords:

Parkinson's disease;
Myeloperoxidase;
Cerebrospinal fluid;
Serum;
Dopamine-transporter;
Basal ganglia.

Palabras clave:

Enfermedad
de Parkinson;
Mieloperoxidasa;
Suero;
Líquido cefalorraquídeo;
Transportador de
dopamina;
Ganglios basales.

Abstract

Objectives. Myeloperoxidase (MPO) has been implicated in Parkinson's disease (PD). The objective was to look at the relationship of MPO concentration in serum and cerebrospinal fluid (CSF) with clinical variables of PD.

Methods. In this prospective, observational, and cross-sectional study, MPO concentration in serum and the CSF was analyzed in 36 patients with idiopathic PD and 30 controls, who were enrolled from 2012 to 2017. In the group of patients, correlation of MPO content with demographic, clinical and tomographic variables was examined. The extent and degree of nigrostriatal dopaminergic cell loss was evaluated by using SPECT and ¹²³I-Ioflupane, radioligand that has binding affinity for dopamine-transporter (DAT).

Results. Serum MPO concentration, not CSF MPO content, was significantly higher in the patients ($p < .0001$). Significant correlation values were found between serum MPO concentration and rating scales of motor severity (Hoehn-Yahr, MDS-UPDRS part-III), and percentage reduction of DAT binding on basal ganglia ($p < .0001$). Patients with moderate-advanced disease (Hoehn-Yahr stage 3) showed significantly higher serum MPO content relative to patients with early disease (Hoehn-Yahr stages 1-2, $p < .0001$). DAT binding was reduced on all striatal regions, and signal reduction was higher in the putamen relative to the caudate nucleus ($p < .0001$). Percentage reduction of DAT binding on the striatum and putamen significantly correlated with rating scales of motor severity.

Conclusions. Myeloperoxidase content in serum is increased in PD patients and correlates with motor severity degree and loss of dopamine-transporter binding on basal ganglia. The results allow proposing that the measurement of MPO level in serum could be useful for PD diagnosis, and that the inhibition of serum MPO would be a promising therapeutic tool. The study also confirms that the putamen shows higher reduction of DAT binding than the caudate nucleus, and degree of nigrostriatal dopaminergic cell loss is well quantified with rating scales of motor severity.

Resumen

Objetivos. La mieloperoxidasa (MPO) se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson (EP). El objetivo fue analizar la relación entre la concentración de MPO en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) con variables clínicas de la enfermedad.

Métodos. En este estudio prospectivo, observacional y transversal, la concentración de MPO en suero y LCR se analizó en 36 pacientes con EP idiopática y 30 controles, reclutados de 2012 a 2017. En el grupo de pacientes, se evaluó la correlación entre la concentración de MPO y parámetros demográficos, clínicos y tomográficos. El grado de pérdida dopaminérgica se cuantificó mediante SPECT y la unión de I¹²³-Ioflupano al transportador de dopamina (DAT).

Resultados. La concentración de MPO sérica, no en LCR, fue mayor en los pacientes ($p < 0,0001$), y se correlacionó significativamente con escalas de gravedad motora (Hoehn-Yahr, MDS-UPDRS III), y el porcentaje de reducción de la señal de unión DAT ($p < 0,0001$). Los pacientes con enfermedad moderada-avanzada (grado 3 de Hoehn-Yahr) presentaban mayores niveles séricos de MPO que los pacientes con EP temprana (grados 1-2, $p < 0,0001$). La señal de unión DAT se redujo en todas las regiones estria-

Autor para la correspondencia

Emilio Fernández Espejo
C/ Marco Polo, 5. Mairena del Aljarafe · 41927 Sevilla
Tlf.: +34 954 184 712 | E-Mail: efespejo@us.es

tales, y dicha reducción fue mayor en putamen que en núcleo caudado ($p < 0.0001$). La reducción porcentual de la señal dopaminérgica en estriado y putamen se correlacionó con las escalas de gravedad motora.

Conclusiones. Se demuestra que la mieloperoxidasa sérica está elevada en la EP y se relaciona con la gravedad motora y la reducción de señal dopaminérgica estriatal. Los resultados permiten proponer que cuantificar los niveles de MPO en suero podría ser útil para el diagnóstico de la EP, y que la inhibición de dicha enzima podría ser un arma terapéutica. El estudio confirma que el putamen presenta mayor pérdida de señal dopaminérgica que el núcleo caudado, y las escalas de gravedad motora reflejan adecuadamente la pérdida dopaminérgica nigroestriatal.

1. INTRODUCTION

The enzyme myeloperoxidase (MPO) has been implicated in the development of Parkinson's disease (PD) (1-5). Thus, MPO is expressed by neurons in the *substantia nigra pars compacta*, and this enzyme contributes to α -synuclein pathology (6, 7). Studies on MPO cell expression in PD have yielded conflicting results. Some authors have reported increased MPO expression in surviving neurons and active glial cells in the *substantia nigra* in diseased patients and animal models of PD (7-9). Other authors have described that the number of MPO-immunoreactive blood-derived cells, rather than microglia, is increased in basal ganglia of human PD brains (10).

MPO represents an essential component of the immune defense system and is expressed by peripheral phagocytes (neutrophils and monocytes/macrophages) and brain glial cells (microglia and astrocytes) (3-5, 11). The main biochemical function of MPO is to catalyze the reaction between hydrogen peroxide and chloride giving rise to hypochlorite, chlorinated products, and other reactive species, all powerful microbicidal molecules (5, 12-14). It is worth noting that inflammation and oxidative stress are implicated in PD pathogenesis (15-17), and MPO-derived products are pro-inflammatory and pro-oxidant compounds which can damage neurons (2-6, 18-20).

The cytotoxicity of MPO and its localization in brain cells indicate its clinical importance, and this enzyme has been proposed to be a target for antiparkinsonian treatment (10, 22, 23). Recently, Jucaite et al (23) have provided support for proof of mechanisms of AZD3241, selective inhibitor of MPO, in PD patients, though the authors recognize that longer treatment is required to know if the effects are beneficial for therapy. To date, no study has examined how MPO in human biofluids relates to motor features in idiopathic PD. The hypothesis is that myeloperoxidase in blood serum or the cerebrospinal fluid (CSF) might be involved in dopaminergic cell loss in PD. The objective was hence to look at the relationship of MPO concentration in serum and the CSF with demographic, clinical and tomographic variables of the disease. The extent and degree of nigrostriatal dopaminergic cell loss was evaluated by using single-photon emission computed tomography (SPECT).

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Participants

This is a prospective, observational, and case-control study, where thirty-six patients with idiopathic PD and 30 controls were enrolled at Hospitals Macarena and Valme, Sevilla, Spain, from 2012 to 2017. Patients were diagnosed of PD if they present all three classic motor signs of parkinsonism (bradykinesia, rigidity, and resting tremor), and a reliable loss of dopaminergic signal on basal ganglia, as measured with ^{123}I -Ioflupane DAT-SPECT (24-26). To exclude hereditary forms of Parkinsonism, those patients with family members with PD, younger than 45 years old, or with atypical deficits, were discarded. Patients at advanced stages of PD (Hoehn-Yahr stages 4 and 5) were not included in the study. Control subjects, free of neurological disorder, were recruited from volunteers or patients' relatives. They were group-matched by age and gender to PD subjects. Controls were excluded if they had a first-degree family member with a neurological disorder. Informed consent forms were obtained from all the subjects.

All protocols were approved by the internal ethics and scientific boards of Junta de Andalucía (PEIBA, CEI-Sevilla-Sur #5/10/2015 & #2017-121418738), Hospital Valme (CEI-Valme, #10/05/2018 & #1694-M1-19), Hospital Macarena (CEI-Macarena, 19/05/2010 & 29/10/2013), and Universidad de Sevilla (CEI-27/05/2010). The subjects' consent was obtained according to the Declaration of Helsinki (BMJ 1991; 302:1194).

2.2. Demographic and clinical information

A standardized study was carried out, including information such as age, gender, hypertension, diabetes, rating scales of disease severity, and pharmacological treatment. Hypertension was diagnosed when blood pressure repeatedly (two measures fifteen days apart) exceeded 140 mmHg (systolic) and/or 90 mmHg (diastolic) or when a subject was taking antihypertensive medication. Diabetes was diagnosed according to WHO criteria (fasting plasma glucose $\geq 126\text{mg/dl}$ or 2-h plasma glucose $\geq 200\text{mg/dl}$). Rating scales were

the modified Hoehn-Yahr staging, and the International Parkinson and Movement Disorder Society-Sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Antiparkinsonian medication was expressed as levodopa equivalent dose (LED, mg per day), according to an established formula (27).

Individuals suffering from liver, renal, hematological, and cardiovascular dysfunctions, as well as malabsorption, dementia, autoimmune diseases, acquired immunodeficiency syndrome, cancer, infectious conditions or taking statins or anti-inflammatory drugs were excluded from the study (peroxidase markers may be altered in such conditions). Since alcohol, tobacco and caffeine can also alter oxidative biomarkers in biofluids, all participants were non-alcohol drinkers, non-smokers, and non-coffee drinkers, according to established criteria (28, 29).

2.3. Single-photon emission computed tomography study

SPECT studies were performed according to a standardized protocol. All SPECT scans were performed, quantitatively analyzed, and visually assessed by expert physicians at the Service of Nuclear Medicine. The radioligand ^{123}I -Ioflupane was used for classifying the extent and degree of dopaminergic cell loss. ^{123}I -Ioflupane has a high binding affinity for presynaptic dopamine-transporter or DAT (30-34). Four hours after intravenous injection of 185 MBq of ^{123}I -Ioflupane, scans were acquired on a double-head gamma-camera (Symbia-T2, Siemens) using high-resolution and low energy collimators, 180° , 128 projections, 30 s per view, and a 128×128 matrix. Data were reconstructed by filtered backprojection, transferred to a workstation for quantitative analysis (Syngo software). All individual patient studies were co-registered automatically to a mean template derived from studies of healthy volunteers. This template was used to define a 3-dimensional ROI map for the striatum, the caudate nucleus, the putamen, and the occipital cortex (OC) as reference region. Specific binding ratio (SBR) of the radioligand was calculated by subtracting the mean counts per pixel in the occipital cortex (OC), from the mean counts per pixel in the basal ganglia nucleus of reference (ROI) and dividing the results by the mean counts per pixel in the OC ($[\text{ROI}-\text{OC}]/\text{OC}$).

SBR was calculated for the 4 striatal regions (left caudate, right caudate, left putamen, right putamen), as well as the striatum (left striatum, right striatum). The relation between observed SBR versus SBR as expected for individual's age and gender was calculated. Afterwards, this value was transformed into percentage reduction of SBR (%rSBR) as follows: $\%r\text{SBR} = (100 - ([\text{observed SBR}/\text{expected SBR}] \times 100))$. Expected SBR value was calculated by using the formulas proposed by the European multicenter database of healthy controls for ^{123}I FP-CIT SPECT (ENC-DAT study, promoted by the European Association of Nuclear Medicine) (33, 34), as follows:

Females:

Expected SBR in the striatum = $7.15 - (0.03 \times \text{age in years})$

Expected SBR in the caudate nucleus = $7.232 - (0.0273 \times \text{age})$

Expected SBR in the putamen = $7.116 - (0.0339 \times \text{age})$

Males:

Expected SBR in the striatum = $6.75 - (0.03 \times \text{age})$

Expected SBR in the caudate nucleus = $6.8 - (0.02733 \times \text{age})$

Expected SBR in the putamen = $6.702 - (0.0339 \times \text{age})$

The minimum putamen (calculated as the minimum SBR value from either the left or right putamen) was determined, and a subject was considered to have a normal DAT binding if minimum putamen SBR was $>80\%$ versus SBR as expected for age and gender. A subject was considered to have a deficit in DAT binding if the putamenal SBR was less than 65% as predicted for individual's age and gender (26). Regarding subjects with percentage reduction of SBR between 65 and 80% relative to normal, visual interpretation was used to determine eligibility, following established criteria (25, 26, 32-34).

2.4. Serum and cerebrospinal fluid collection and ELISA analysis

Myeloperoxidase was measured in blood serum and the cerebrospinal fluid. Blood was obtained by venipuncture. Five ml of blood were collected in gel-coated tubes to obtain serum (BD Vacuotainer, Madrid). Serum was centrifuged at 3000 rpm during 10 min, and then it was frozen at -80°C in 0.5 ml aliquots. CSF was collected by expert physicians by using lumbar puncture. Two ml of CSF were collected, aliquoted, coded, and rapidly frozen at -80°C . A 0.5-ml fresh collection was employed to observe the absence of traumatic puncture, and to quantify red cells (CSF with >500 red cells/ μL was discarded). Serum and CSF aliquots were unfrozen and sonicated with homogenizing solution (150 mM NaCl, 50 mM HEPES, 1 mM phenylmethylsulfonyl-fluoride, $0.6\mu\text{M}$ leupeptin, 1% Triton X-100, pH 7.4). Myeloperoxidase concentration was evaluated with an Enzyme-linked Immunosorbent Assay kit (Myeloperoxidase Human Instant ELISA™ Kit, BMS2038INST, ThermoFisher Scientific, USA), following manufacturer's instructions. The sensitivity of the ELISA assay is 26 pg/ml. Each sample was analyzed in duplicate (serum, 1/50 dilution; CSF, undiluted).

2.5. Statistics

Two groups were compared with the Student's *t* test (quantitative variables) or the χ^2 test (dichot-

omous variables). Correlations between variables were studied with the Pearson's test, and values were adjusted for age, gender, and age-at-PD onset. Data normalization was verified with the Shapiro-Wilk test. The patients were classified into subgroups according to the Hoehn-Yahr staging (early disease, stages 1 and 2; moderate-advanced disease, stage 3), and these subgroups were compared. Since many variables were analyzed, the Bonferroni correction was used. Thus, the significance level was set at 0.005 to avoid making Type I errors. Data were analyzed with Minitab19 statistical package (AddLink Software Científico, Spain).

3. RESULTS

3.1. Demographic and clinical parameters, and MPO concentration

First, basic demographic and clinical features in the patients and control participants were

compared. Hypertension was found to be significantly more frequent in PD patients than controls ($\chi^2=11.726$, $p<.001$), as shown in Table 1. Serum MPO concentration, not CSF one, was significantly higher in the patients ($t=4.9781$, $p<.0001$, Table 1). Serum/CSF ratio of MPO level was found to be significantly higher in PD patients ($t=4.5062$, $p<.0001$, Table 1). Individual values of CSF and serum MPO concentration in all participants are shown in Figure 1A.

Since hypertension was found to be more frequent in PD patients, the influence of this factor on MPO level was further analyzed. MPO concentration was quantified in patients with or without hypertension, as well as in controls with or without high blood pressure.

MPO concentration was found not to be significantly different in patients with hypertension ($3,252\pm1,836$ pg/ml) relative to patients without high blood pressure ($4,058\pm2,082$ pg/ml), as well as in control participants with hypertension ($1,662\pm305$ pg/ml) versus controls without high blood pressure ($1,423\pm690$ pg/ml).

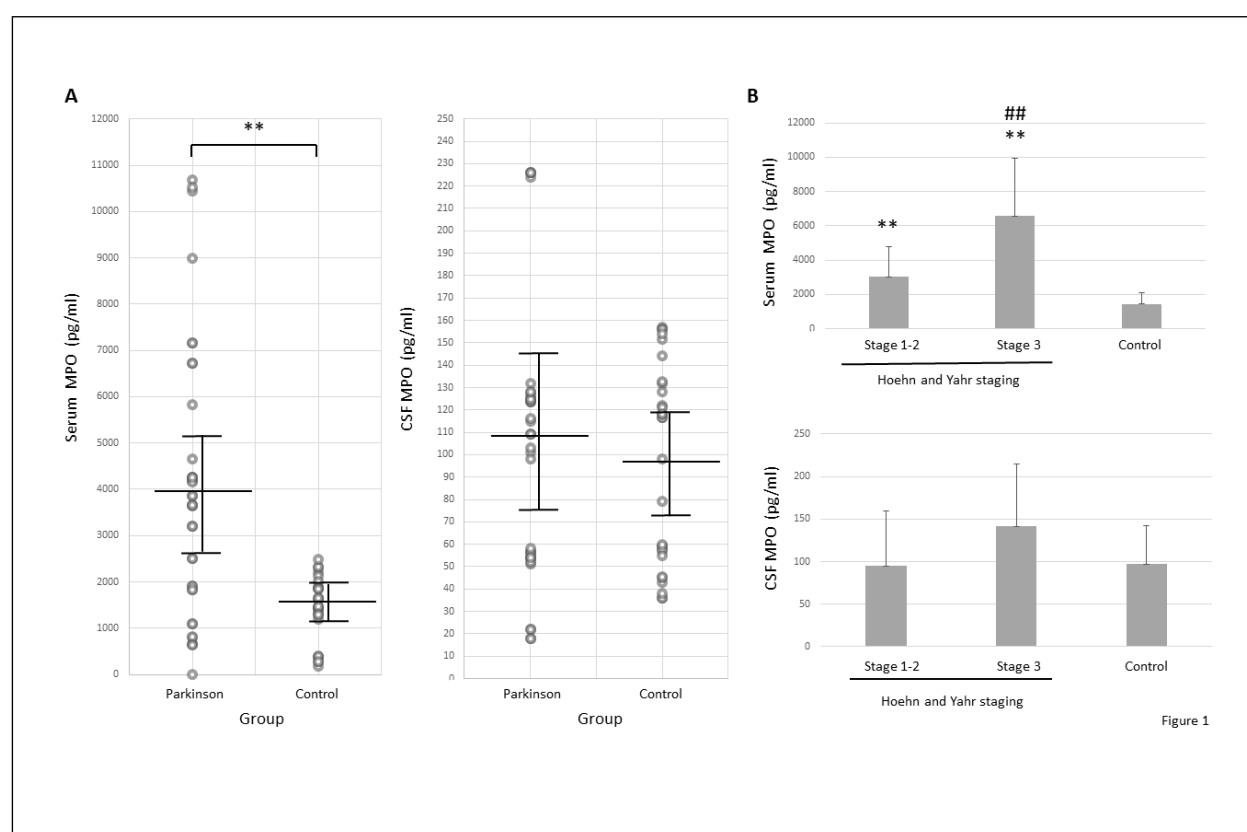


Figure 1. (A) Individual concentration of myeloperoxidase in serum and the cerebrospinal fluid in patients with idiopathic Parkinson's disease and controls, and (B) serum and CSF MPO concentration in patients with early (Hoehn-Yahr stages 1 and 2) and moderate-advanced disease (Hoehn-Yahr stage 3), and control participants. (A) Serum MPO concentration, not CSF one, was significantly higher in the patients than in control subjects ($t=4.9781$, $**p<.0001$). Mean and standard deviation are represented with solid lines. (B) Serum MPO concentration was significantly higher in both PD groups than in controls (early disease, $t=4.496$, $**p<.0001$; moderate-advanced disease, $t=8.0719$, $**p<.0001$), and patients with moderate-advanced disease showed significantly higher serum MPO content relative to patients with early disease ($t=4.1533$, $##p=.0002$). Abbrev.: CSF, cerebrospinal fluid; MPO, myeloperoxidase.

Table 1.- Demographic and clinical parameters as well as MPO levels in serum and the cerebrospinal fluid in the patients with PD and controls			
Parameters	PD (n=36)	Controls (n=30)	P
Age, years	65.6±9	68.4±12	NS
Gender, male n (%)	21 (58)	12 (40)	NS
Hypertension, n (%)	14 (39)	5 (16.6)	<.001
Diabetes, n (%)	2 (5.5)	2 (6.6)	NS
Levodopa equivalent daily dose, mg	587.9±809		
Disease duration, years	10.4±8.5		
Age at PD onset, years	54.9±14		
Hoehn and Yahr stage	2.1±0.8		
Total MDS-UPDRS (I-III) (on)	40.9±23		
MDS-UPDRS part III (on)	27.2±13		
MDS-UPDRS part IV (all patients)	1.5±2		
Biofluids content			
Serum MPO (pg/ml)	4,098±2,865	1,430±683	<.0001
CSF MPO (pg/ml)	109±69	98±44	NS
Serum/CSF ratio of MPO	46±28	20±16	<.0001
Serum MPO versus CSF MPO (Pearson's r)	-.202	-.168	NS
Hoehn Yahr stage and serum MPO content (pg/ml)			
	PD	Control	
Early disease (H-Y stage 1-2; n=25)	3,011±1,790	1,430±683	<.0001
Moderate-advanced disease (H-Y stage 3; n=11)	6,569±3372 **	1,430±683	<.0001
Hoehn Yahr stage and CSF MPO content (pg/ml)			
Early disease	95±64	98±44	NS
Moderate-advanced disease	142±72	98±44	NS

Mean ± SD. Statistical comparisons were carried out with the χ^2 test (dychotomous variables) or the Student's *t* test (quantitative variables), and Bonferroni correction. ** $P=0.0002$ vs. early disease. Abbrev.: CSF, cerebrospinal fluid; H-Y, Hoehn and Yahr; PD, Parkinson's disease; MPO, myeloperoxidase; NS, no significant; MDS-UPDRS, International Parkinson and Movement Disorder Society-Sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; P, two-tailed probability value.

3.2. DAT-SPECT parameters

Regarding DAT-SPECT, all striatal regions (the putamen and the caudate nucleus) showed loss of nigrostriatal dopaminergic neuronal terminals in the cohort of patients, as quantified through percentage reduction of SBR or %rSBR (Table 2). The absolute value of specific binding ratio (SBR) was significantly lower in the left and right putamen versus right and left caudate nucleus, respectively (right, $t=7.4626$; left, $t=9.1306$, $p<.0001$; Table 2). Percentage reduction of SBR (%rSBR) was found to be significantly higher in the left and right putamen relative to the right and left caudate nucleus, respectively (right, $t=4.2726$; left, $t=5.4527$, $p<.0001$; Table 2). Individual values of specific binding ratio of ^{123}I -Ioflupane on basal ganglia, and percent reduction of DAT binding in patients with idiopathic Parkinson's disease are available upon request.

3.3. Correlation of serum and CSF myeloperoxidase concentration with demographic, clinical and DAT-SPECT parameters

Significant correlations were found between serum MPO concentration and the rating scales Hoehn-

Yahr staging ($p=.0003$) and motor MDS-UPDRS part III ($p=.005$), as well as percentage reduction of SBR or %rSBR on basal ganglia ($p<.001$), as shown in Table 3 and Figure 2. PD patients were divided into two subgroups according to disease severity: early disease, Hoehn-Yahr stages 1 and 2, $n=25$; and moderate-advanced disease, Hoehn-Yahr stage 3, $n=11$ (no patients at stages 4 or 5). Statistical comparisons revealed that serum MPO concentration was significantly higher in both PD subgroups than in controls (early disease, $t=4.496$, $p<.0001$; moderate-advanced disease, $t=8.0719$, $p<.0001$), and that patients with moderate-advanced disease showed significantly higher serum MPO content relative to patients with early disease ($t=4.1533$, $p=.0002$), as shown in Table 1 and Figure 1B. Taken together, the results indicate that serum MPO content is related to degree of motor severity of PD. Finally, no significant correlation was found between serum MPO concentration and CSF MPO content (patients, $r= -.202$; controls, $r= -.168$, NS; Table 1), indicating that both parameters are independent to each other.

Regarding DAT-SPECT data, percentage reduction of DAT binding on the striatum and putamen positively correlated with rating scales of motor severity (right and left striatum, and right and left

Table 2.- DAT-SPECT parameters in the cohort of patients with idiopathic Parkinson's disease		
SBR		P
Right striatum	2.4998±0.5202	
Left striatum	2.5517±0.5491	
Right caudate nucleus	3.0131±0.7608	<.0001 vs. right putamen
Left caudate nucleus	3.3149±0.5928	<.0001 vs. left putamen
Right putamen	1.9528±0.3846	
Left putamen	2.1696±0.4637	
%rSBR		
Right striatum	45.2±15.3	
Left striatum	43.9±15.1	
Right caudate nucleus	29.7±26.8	<.0001 vs. right putamen
Left caudate nucleus	26.6±21.8	<.0001 vs. left putamen
Right putamen	52.9±16.2	
Left putamen	50.7±15.1	

Mean ± SD. Statistical comparisons were carried out with the Student's *t* test, and Bonferroni correction of significance. Abbrev.: DAT-SPECT, Dopamine-transporter Single Photon Emission Computed Tomography; P, two-tailed probability value; SBR, specific binding ratio; %rSBR, percentage reduction of SBR.

putamen vs. Hoehn-Yahr scale, $p < .005$; vs. motor MDS-UPDRS part III, $p < .005$), as shown in Table 3 and Figure 3. Percentage reduction of DAT binding on the caudate nucleus did not significantly correlate with rating scales of motor severity. Taken

together, these results indicate that the degree of loss of striatal dopaminergic neuronal terminals, as evaluated with DAT-SPECT, is well quantified with rating scales of motor severity that are commonly used in the clinics.

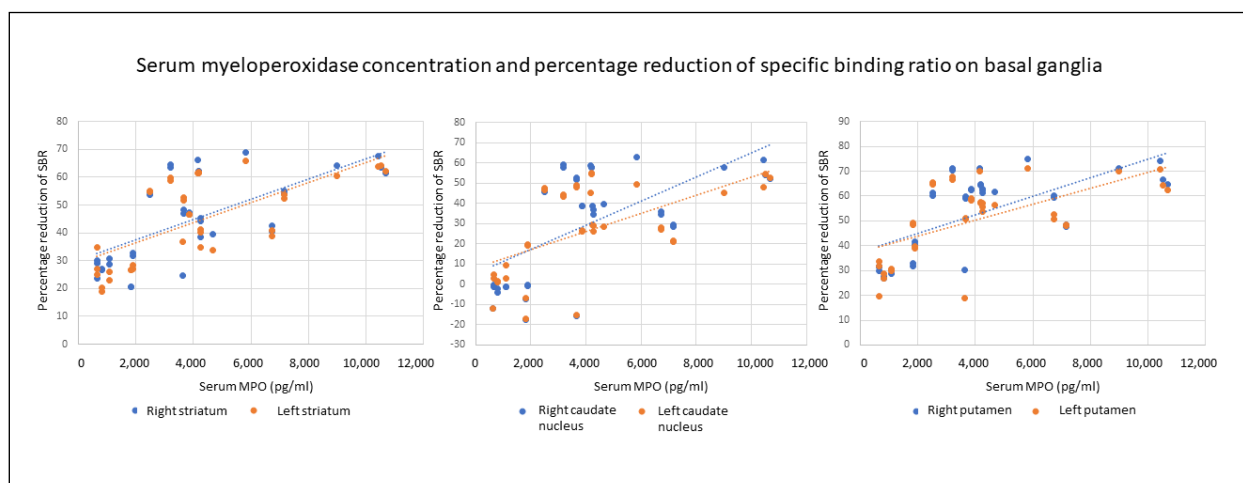


Figure 2. Correlation values between serum MPO concentration and percentage reduction of specific binding ratio or %rSBR on basal ganglia in patients with idiopathic Parkinson's disease. Significant correlation was found between serum MPO concentration and percentage reduction of SBR or %rSBR on basal ganglia (all $p < .0005$). Abbrev.: CSF, cerebrospinal fluid; MPO, myeloperoxidase; MDS-UPDRS, International Parkinson and Movement Disorder Society-Sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SBR, specific binding ratio; %rSBR, percentage reduction of SBR.

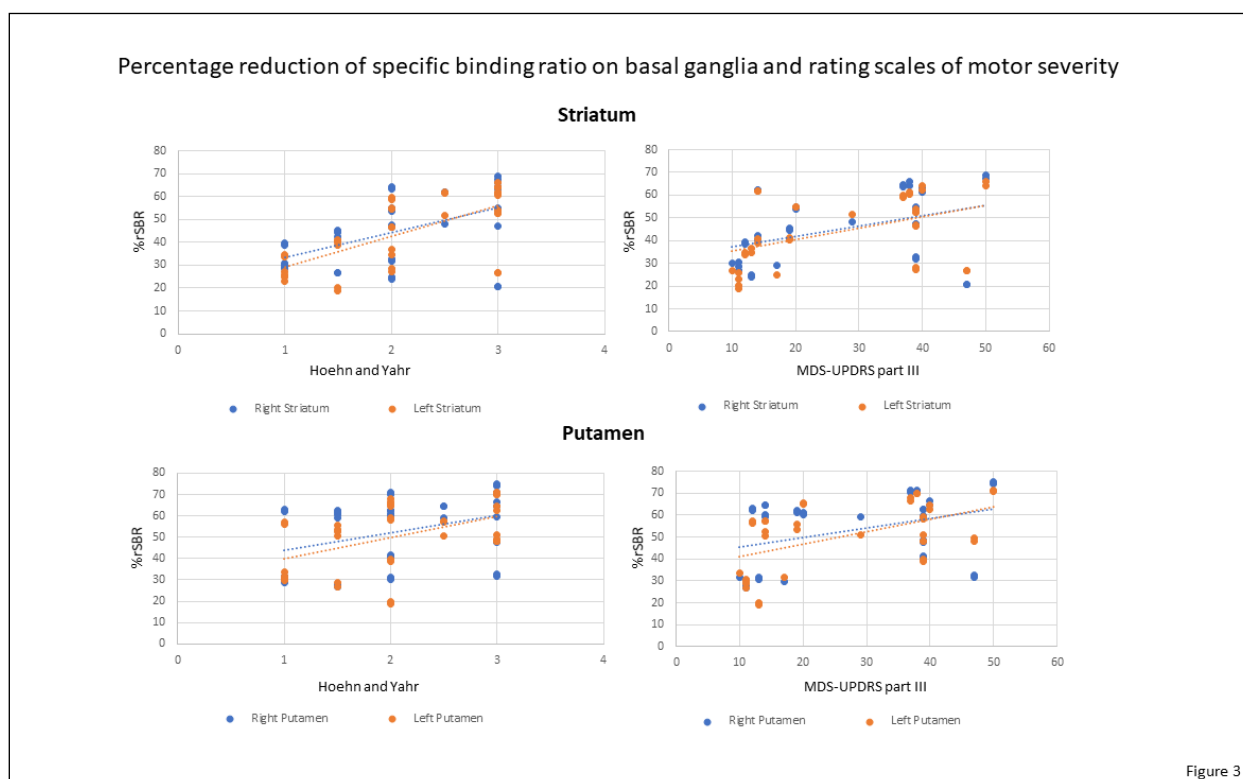


Figure 3

Figure 3. Correlation values between percentage reduction of specific binding ratio on basal ganglia (%rSBR), and rating scales of disease severity (Hoehn-Yahr scale, motor MDS-UPDRS part III) in patients with idiopathic Parkinson's disease. Percentage reduction of DAT binding on the striatum and putamen positively correlated with rating scales of motor severity (right and left striatum, and right and left putamen vs. Hoehn-Yahr scale, $p < .005$, motor MDS-UPDRS part III, $p < .005$). Abbrev.: MDS-UPDRS, International Parkinson and Movement Disorder Society-Sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SBR, specific binding ratio; %rSBR, percentage reduction of SBR.

Table 3.- Correlation of serum and CSF MPO concentration with demographic, clinical and DAT-SPECT parameters, and correlation of rating scales of disease severity with percentage reduction of specific binding ratio, in patients with idiopathic Parkinson's disease				
	Serum	P	CSF	P
MPO concentration and demographic and clinical parameters				
Age, years	.212	NS	-.168	NS
Gender	.189	NS	.202	NS
Levodopa equivalent daily dose, mg	.137	NS	-.133	NS
Disease duration, years	.361	NS	.262	NS
Age at PD onset, years	.022	NS	-.126	NS
Hoehn and Yahr stage	.571	=.0003	.212	NS
Total MDS-UPDRS (I-III) (on)	.399	NS	.073	NS
MDS-UPDRS part III (on)	.458	=.005	.081	NS
MDS-UPDRS part IV (all patients)	.128	NS	.173	NS
MPO concentration and %rSBR on basal ganglia				
Right striatum	.678	<.0001	-.162	NS
Left striatum	.687	<.0001	.027	NS
Right caudate nucleus	.636	<.0001	-.191	NS
Left caudate nucleus	.589	=.0002	-.218	NS
Right putamen	.658	<.0001	-.125	NS
Left putamen	.606	<.0001	-.019	NS
Rating scales of disease severity and %rSBR on basal ganglia				
	Hoehn and Yahr scale (P)	Total MDS-UPDRS (P)	MSD-UPDRS part III (P)	MSD-UPDRS part IV (P)
Right striatum	.561 (= .0003)	.374 (NS)	.459 (= .005)	-.045 (NS)
Left striatum	.656 (<.0001)	.427 (NS)	.462 (= .0046)	.016 (NS)
Right caudate nucleus	.390 (NS)	.263 (NS)	.306 (NS)	-.080 (NS)
Left caudate nucleus	.382 (NS)	.233 (NS)	.294 (NS)	-.176 (NS)
Right putamen	.452 (= .005)	.342 (NS)	.471 (= .0037)	-.039 (NS)
Left putamen	.478 (= .00036)	.414 (NS)	.531 (= .0009)	.134 (NS)

Mean \pm SD. Statistical correlation was carried out with the Pearson's test, and Bonferroni correction. Percentage reduction of dopamine-transporter binding on basal ganglia was quantified through the specific binding ratio of the radioligand 123I-Ioflupane. The size of the patients' cohort was 36. Abbrev.: PD, Parkinson's disease; MPO, myeloperoxidase; NS, no significant; CSF, cerebrospinal fluid; DAT-SPECT, Dopamine-transporter Single Photon Emission Computed Tomography; MDS-UPDRS, International Parkinson and Movement Disorder Society-Sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; P, two-tailed probability value; %rSBR, percentage reduction of specific binding ratio.

4. DISCUSSION

This study demonstrates, for the first time to the best of our knowledge, that myeloperoxidase concentration in blood serum, not in the CSF, is significantly higher in PD patients than in healthy individuals, and that serum MPO level and reduction of dopamine-transporter binding on basal ganglia are directly linked to each other. Serum MPO concentration positively correlates with degree of motor severity of PD, and patients with moderate-advanced disease (Hoehn-Yahr stage 3) present higher MPO levels than early diseased patients. The study also confirms that: a) there is a reliable reduction of dopaminergic neuronal terminals on all striatal nuclei in PD, as measured with DAT-SPECT, b) the putamen shows higher loss of DAT binding than the caudate nucleus, and c) degree of nigrostriatal dopaminergic cell loss is well quantified with rating scales of motor severity (25, 26, 30-34).

MPO has been implicated in the pathogenesis of PD. This enzyme holds promise as biomarker for diagnosis and prognosis of the disease (1-5), and it has been proposed to be a target for antiparkinsonian treatment (10, 22, 23). According to our findings, serum MPO could be a promising biomarker for diagnosis of PD, although larger studies are required to confirm it. The involvement of serum MPO in diseased patients, rather than CSF MPO, points to the implication of MPO-positive blood-derived cells, rather than brain microglia, in the pathogenesis of PD, in accordance with Gellhaar et al (10). On the other hand, MPO cytotoxicity suggests that inhibiting MPO would be useful for antiparkinsonian treatment. Jucaite et al (23) have used AZD3241, selective inhibitor of MPO, for treatment of PD patients in a clinic trial. These authors provide support for proof of mechanisms of AZD3241, although they recognize that longer treatment is required to know if the effects are beneficial for therapy.

Since oxidative stress and inflammation are involved in PD pathogenesis (6, 15-17), it can be deduced that MPO, a pro-oxidative and pro-inflammatory molecule, might play a role in this neurodegenerative disease. Blood phagocytes (neutrophils and monocytes/macrophages) are the main source of MPO, and they release hypochlorite and other reactive species that can damage neurons (3-6, 18-21). In this context, it is of great interest that, in other neuropathological conditions such as cerebral ischemia, peripheral phagocytes accumulate close to the damaged brain area and release substantial amount of hypochlorite that penetrates the brain parenchyma (11). The number of MPO-positive cells positively correlates with the volume of ischemic damage, and blood MPO concentration is highly related to stroke severity (35-37). MPO levels are found to be elevated in blood for three weeks after the ischemic episode, then returning to normal (36). If ischemia persisted, sustained elevation of the number of MPO-expressing phagocytes and MPO content in blood would occur (37).

Similar phenomena might take place in human PD. Although the results of epidemiological studies of the relationship between Parkinson's disease and stroke are conflicting (38, 39), it can be raised up the hypothesis that PD onset would be associated with stroke in the *substantia nigra*. In this context, it is noteworthy that hypertension was observed to be more frequent in the cohort of patients relative to controls, and high blood pressure is a major risk factor for stroke (40). Following stroke, peripheral phagocytes would accumulate around the *substantia nigra*, and nigral dopaminergic neurons would be exposed to the deleterious effects of hypochlorite. It is worth noting that hypochlorite and dopamine react preferentially with each other at physiological concentrations, and they form toxic chlorodopamine, melanic chlorinated precipitates, and aggregates of α -synuclein, the "hallmark" protein of PD pathogenesis (6, 7).

Likely a self-perpetuating process is triggered, more phagocytes would be recruited infiltrating the mesencephalic region, and excess of MPO-derived products would cause continuous neuron damage. Further investigation on these topics is warranted.

The study has some limitations that should be acknowledged. We are unable to infer causation, because it is a cross-sectional design, not a longitudinal study. Sample size was relatively small, and larger studies are required. Serum MPO activity was not measured, and biochemical studies of enzymatic activity are also required to support the value of serum MPO as pathogenic factor in PD. Strengths of our study include well-characterized patients with PD, rigorous collection of data, the use of a very reliable SPECT technique, the use of Bonferroni correction to avoid making type I errors, and the analysis of two biofluids that are in close contact with brain tissue.

4. CONCLUSIONS

This study demonstrates that concentration of the enzyme myeloperoxidase in blood serum, but not in the CSF, is significantly higher in PD patients than in healthy individuals, and that serum MPO level and reduction of dopamine-transporter binding on basal ganglia, an indirect measure of dopaminergic neuronal loss in the *substantia nigra*, are directly linked to each other. Serum MPO concentration positively correlates with degree of motor severity of PD.

These results would allow improving diagnosis of PD, and they open new avenues for treatment. The study also confirms that: a) there is a reliable reduction of DAT binding on all striatal regions in PD, b) the putamen shows higher reduction of DAT binding than the caudate nucleus, and c) degree of nigrostriatal dopaminergic cell loss is well quantified with rating scales of motor severity.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author is most grateful to all subjects who participated in this study. The authors thank Mara Guerra and Silvia Castellano (Universidad de Sevilla), and Ana Luisa Gavito (Instituto de Biomedicina de Málaga) for their technical assistance; Fernando Rodríguez de Fonseca (Instituto de Biomedicina de Málaga, Universidad Complutense de Madrid) for his invaluable experimental help; Angel Rico, Guillermo Izquierdo, and Eva Cuartero for allowing the use of the facilities of Hospital Macarena and Valme; José-Manuel García-Moreno, Ángel Martín de Pablos, and Fátima Damas-Hermoso (Servicios de Neurología y Cirugía, Hospital Macarena and Valme, Sevilla) for their excellent clinical work and biofluids collection; Cinta Calvo-Morón (Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Macarena) and Ana Santurtún (Universidad de Cantabria) for DAT-SPECT studies, and Maria-Isabel García-Sánchez and the Biobanco Hospitalario Macarena (National Biobank Network, Instituto de Salud Carlos III, Madrid) for her work with the storage of samples.

FUNDING

This work was supported by grants from Sociedad Andaluza de Neurología (ref. SUBAIA2015/006), and RETICS Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III (RD06/001/002, RD16/0017/0001). The funding sources had no further role in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in writing of the report; and in the decision to submit the paper.

BIBLIOGRAPHY

- Galzigna L, De Iuliis A, Zanatta L. Enzymatic dopamine peroxidation in substantia nigra of human brain. *Clin Chim Acta*. 2000; 300: 131-138. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(00\)00313-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(00)00313-2)
- De Iuliis A, Burlina AP, Boschetto R, Zambenedetti P, Arslan P, Galzigna L. Increased dopamine peroxidation in postmortem Parkinsonian brain. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1573(1): 63-67. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(02\)00331-8](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(02)00331-8)
- Yap YW, Whiteman M, Cheung NS. Chlorinative stress: an under-appreciated mediator of neurodegeneration? *Cell Signal*. 2007; 19(2): 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.06.013>
- Ray RS, Katyal A. Myeloperoxidase: Bridging the gap in neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 68: 611-620. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.031>
- Vlasova II. Peroxidase activity of human hemoproteins: Keeping the fire under control. *Molecules*. 2018; 23(10): 2561. <https://doi.org/10.3390/molecules23102561>
- Jeitner TM, Kalogiannis M, Krasnikov BF, Gomlin I, Peltier MR, Moran GR. Linking inflammation and Parkinson disease: Hypochlorous acid generates Parkinsonian poisons. *Toxicol Sci*. 2016; 151(2): 388-402. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw052>
- Maki RA, Holzer M, Motamedchaboki K et al. Human myeloperoxidase (hMPO) is expressed in neurons in the substantia nigra in Parkinson's disease and in the hMPO- α -synuclein-A53T mouse model, correlating with increased nitration and aggregation of α -synuclein and exacerbation of motor impairment. *Free Radic Biol Med*. 2019; 141: 115-140. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.033>
- Choi DK, Pennathur S, Perier C et al. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci*. 2005; 25(28): 6594-6600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-05.2005>
- Soubhye J, Aldib I, Delporte C, Prévost M, Dufrasne F, Antwerpen PV. Myeloperoxidase as a target for the treatment of inflammatory syndromes: Mechanisms and structure activity relationships of inhibitors. *Curr Med Chem*. 2016; 23(35): 3975-4008. DOI: 10.2174/0929867323666160607111806
- Gellhaar S, Sunnemark D, Eriksson H, Olson L, Galter D. Myeloperoxidase-immunoreactive cells are significantly increased in brain areas affected by neurodegeneration in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res*. 2017; 369(3): 445-454. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2626-8>
- Breckwoldt MO, Chen JW, Stangenberg L et al. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(47): 18584-18589. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803945105>
- Dunforb HB. Myeloperoxidase and eosinophil peroxidase: Phagocytosis and microbial killing. En: Dunforb HB, ed. *Heme Peroxidases*. New York: Wiley; 1999, p. 349-385.
- Arnhold J, Flemmig J. Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 500(1): 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.04.008>
- Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, Winterbourn CC, Nauseef WM. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J Leukoc Biol*. 2013; 93(2): 185-198. <https://doi.org/10.1189/jlb.0712349>
- Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53(Suppl 3): S26-S38. <https://doi.org/10.1002/ana.10483>
- Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Neuron*. 2016; 90(4): 675-691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.038>
- Navarro-Yepes J, Burns M, Anandhan A et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: Cell death versus survival. *Antioxid Redox Signal*. 2014 ; 21(1): 66-85. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5837>
- Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: Oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood*. 1998; 92(9): 3007-3017. PMID: 9787133

19. Pullar JM, Winterbourn CC, Vissers MC. Loss of GSH and thiol enzymes in endothelial cells exposed to sublethal concentrations of hypochlorous acid. *Am J Physiol*. 1999; 277(4): H1505-1512. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.4.H1505>
20. Bafort F, Parisi O, Perraudin JP, Jijakli MH. Mode of action of lactoperoxidase as related to its antimicrobial activity: a review. *Enzyme Res*. 2014; ID 517164. <https://doi.org/10.1155/2014/517164>
21. Jeitner TM, Kalogiannis M, Patrick PA et al. Inflaming the diseased brain: a role for tainted melanins. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(5): 937-950. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2015.01.004>
22. Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol*. 2007; 152(6): 838-854. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707358>
23. Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*. 2015; 138(9): 2687-26700. <https://doi.org/10.1093/brain/awv184>
24. Kang UJ, Goldman JG, Alcalay RN et al. The BioFIND study: Characteristics of a clinically typical Parkinson's disease biomarker cohort. *Mov. Disord*. 2016; 31(6): 924-932. <https://doi.org/10.1002/mds.26613>
25. Iranzo A, Santamaría J, Valldeoriola F et al. Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann. Neurol*. 2017; 82(3): 419-428. <https://doi.org/10.1002/ana.25026>
26. Chahine LM, Iranzo A, Fernández-Arcos A et al; PPMI Sleep Working Group. Basic clinical features do not predict dopamine transporter binding in idiopathic REM behavior disorder. *NPJ Parkinsons Dis*. 2019; 5:2. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0073-1>
27. Verber D, Novak D, Borovič M, Dugonik J, Flisar D. EQUIDopa: a responsive web application for the levodopa equivalent dose calculator. *Comput. Methods Programs Biomed*. 2020; 196: 105633. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105633>
28. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002; 52(3): 276-284. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>
29. Ragonese P, Salemi G, Morgante L et al. A case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*. 2003; 22(5): 297-304. <https://doi.org/10.1159/000071193>
30. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] beta-CIT SPECT. *J Neural Transm*. 2000; 107: 543-552. <https://doi.org/10.1007/s007020070077>
31. Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57(11): 2089-2094. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.2089>
32. Nobili F, Naseri M, De Carli F et al. Automatic semi-quantification of [123I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(4): 565-573. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2304-8>
33. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L et al. European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(2): 213-227. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2276-8>
34. Simuni T, Uribe L, Cho HR et al; PPMI Investigators. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(1): 71-80. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30319-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30319-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30319-9)
35. Weston RM, Jones NM, Jarrott B, Callaway JK. Inflammatory cell infiltration after endothelin-1-induced cerebral ischemia: histochemical and myeloperoxidase correlation with temporal changes in brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27(1): 100-114. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600324>
36. Zheng GR, Chen B, Shen J et al. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta*. 2018; 487: 330-336. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.026>
37. Dohi K, Ohtaki H, Nakamachi T et al. Gp91phox (NOX2) in classically activated microglia exacerbates traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 41. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-41>
38. Mastaglia FL, Johnsen RD, Kakulas BA. Prevalence of stroke in Parkinson's disease: a postmortem study. *Mov Disord*. 2002; 17(4): 772-774. <https://doi.org/10.1002/mds.10199>
39. Alves M, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ. Does Parkinson's disease increase the risk of cardiovascular events?: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2020; 27(2): 288-296. <https://doi.org/10.1111/ene.14076>
40. Buonacera A, Stancanelli B, Malatino L. Stroke and Hypertension: An Appraisal from Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(1): 72-84. <https://dx.doi.org/10.2174/1570161115666171116151051>

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:

Fernández Espejo E. Enhanced serum myeloperoxidase level correlates with clinical features of Parkinson's disease. An RANM. 2022;139(01): 56-66. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.org01

ORIGINAL

POSTOPERATIVE BLOOD SALVAGE AFTER KNEE ARTHROPLASTY: ARE THEY STILL USEFUL? A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

RECUPERADORES DE SANGRE POSTOPERATORIOS TRAS LA ARTROPLASTIA DE RODILLA: ¿SIGUEN SIENDO ÚTILES? UN ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

Isabel Valbuena, MD PhD¹; Emilia Guasch MD PhD¹; Nicolás Brogly MD PhD¹; Renato Schiraldi, MD¹; Jesús Díez MD PhD²; Fernando Gilsanz MD PhD³

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hospital Universitario La Paz, Spain.

² Department of Preventive Medicine, Hospital Universitario La Paz, Spain.

³ Emeritus Professor of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Spain.

Keywords:

Operative Blood
Salvage;
Blood transfusion;
Arthroplasty;
Replacement;
Knee;
Anemia;
Risk factors.

Palabras clave:

Recuperadores de
Sangre;
Transfusión de
Sangre;
Artroplastia;
Rodilla;
Anemia;
Factores de Riesgo.

Abstract

Background and Goal of Study: Blood salvage (BS) is important to implement the second pillar of Patient Blood Management to avoid anaemia after total knee arthroplasty (TKA). Our primary outcome was to assess BS usefulness to decrease allogenic blood transfusion (ABT) rate in TKA.

Materials and Methods: a retrospective, observational cohort study was conducted on consecutive patients scheduled for TKA with BS or not. Demographic, comorbidity, surgical and anesthetic data, laboratory pre and postoperative results, volume of blood drained, and reinfused from BS and the requirement of ABT were recorded. Parametric and non-parametric tests were employed. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: 260 patients were included (130 per cohort). The amount of postoperative bleeding was 713.1 ± 445.4 ml. 26.5% received ABT. BS reduced transfusion in 13.1% ($p=0.024$) with RR 1.65 (CI 1.085-2.52). Risk factors for postoperative bleeding were: male gender, atrial fibrillation, preoperative anti-platelet therapy and cementless primary TKA. Risk factors for ABT: ASA > II, preoperative hemoglobin < 13 g/dl, knee revision, anti-platelet therapy, longer surgery time. Patients transfused had lower hemoglobin values ($p < 0.001$), and longer medium LOS (+2.5 days, $p=0.026$).

Conclusion: The use of BS in TKA showed benefits reducing allogenic blood transfusion and length of hospital stay. BS would remain an effective, safe and cheap alternative to tranexamic acid in patients with high risk of thromboembolism events operated of TKA.

Resumen

Introducción y Objetivo: El recuperador de sangre es un elemento importante del segundo pilar para la optimización de la anemia perioperatoria tras la artroplastia de rodilla (ATR). El objetivo principal de este estudio es determinar la eficacia de los recuperadores de sangre (RS) postoperatorios para reducir la tasa de transfusión de sangre alogénica (TSA) en el postoperatorio de la artroplastia de rodilla.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes intervenidos de ATR comparando el grupo en el que se utilizó RS y el grupo sin RS. Se recogieron y analizaron los datos demográficos, comorbilidad, información relevante de la cirugía y el procedimiento anestésico, resultados de laboratorio pre y postoperatorios, volumen de sangre recogido en el drenaje, volumen de sangre transfundido del RS y la necesidad de TSA. Se realizaron los test paramétricos y no paramétricos correspondientes. Se aceptó como nivel de significación estadística $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 260 pacientes (130 por cohorte). La hemorragia postoperatoria fue de 713.1 ± 445.4 ml. El 26.5% recibió TSA. En la cohorte con RS la incidencia de TSA disminuyó un 13% ($p=0.024$) con RR 1.65 (CI 1.085-2.52). Se identificaron como factores de riesgo de hemorragia postoperatoria: género masculino, fibrilación auricular, terapia antiagregante y ATR no cementada. Los factores de riesgo de TSA identificados fueron: ASA > II, Hb preoperatoria < 13 g/dl, recambio de rodilla, terapia antiagregante y tiempo quirúrgico prolongado. Los pacientes transfundidos presentaron cifras postoperatorias de Hb menores ($p < 0.001$), y una estancia hospitalaria más prolongada ($p=0.026$).

Conclusión: El uso de los RS postoperatorios en la ATR es una medida eficaz para disminuir la TSA y la estancia hospitalaria. Los RS podrían ser una alternativa eficaz, segura y económica al uso de ácido tranexámico en aquellos pacientes con un riesgo elevado de eventos tromboembólicos intervenidos de ATR.

Autor para la correspondencia

Isabel Valbuena

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. HU La Paz.

Paseo De La Castellana 261 · 28046 Madrid, Spain.

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: isa_valbuena_gomez@hotmail.com

INTRODUCTION

The incidence of arthritis and arthrosis is increasing at the same rate as the age and comorbidities of our population in high income countries. Consequently, the costs, risks and complications after total knee arthroplasty (TKA) are also on the rise (1).

Postoperative bleeding after TKA is one of the important outcomes to control, to avoid postoperative complications, especially in patients with comorbidity. Bleeding is greater during the first 6 postoperative hours and can reach up to 800 mL (2). Between 20 and 30% of patients undergoing major orthopedic surgery present moderate anemia, and an increased risk of requiring blood transfusion. For patients who undergo TKA, forty to fifty percent require allogenic blood transfusion (ABT) in the perioperative period (3). Transfusion complications have been widely recognized by many international organizations and commissions and include allergic reactions, transfusion-related acute lung injury (TRALI), ABO-incompatible transfusion and transfusion errors, infections, immunomodulation/suppression (4) and is associated with an increased risk of short and long term mortality (5).

In Europe, ETPOS (European Transfusion Practice and Outcome Study) group observed that restrictive transfusion protocols were used only in 63% of hospitals and blood salvage (BS) are used in 6% (6). BS is an important system to implement the second pillar of Patient Blood Management approach. Its advantages are its few adverse effects (2,7) pro-inflammatory effect minimizing the immunosuppression due to trauma and hemorrhage (8) and decreasing of the rate of ABT (9,10).

The use of BS has dropped markedly during the last years, due to the implantation of other techniques of perioperative patient blood management. The aim of this study was to assess the interest of BS for the improvement of the postoperative results of ABT and postoperative anaemia in a population of patients scheduled for a total knee arthroplasty.

MATERIALS AND METHODS

After having obtained the approval of our local Ethics Committee, a retrospective, observational cohort study was conducted in consecutive patients scheduled for TKA throughout twelve months in a tertiary university hospital. The medical data of all consecutive patients scheduled for TKA during that period were systematically reviewed. Inclusion criteria were to have undergone primary or replacement knee arthroplasty, excluding those in whom tranexamic acid (TXA) was administered by any routes available, and those for whom data collected was incomplete. The study was carried out on patients scheduled for TKA who were exposed to BS or not.

Demographic, comorbidity, surgical and anesthetic data were recorded until hospital discharge. Hematology and coagulation pre and postoperative results were collected at 6, 24, 48 hours and at hospital discharge from hospital. The volume of blood drained and reinfused from BS as well as the requirement of ABT were also recorded.

Primary outcome was to assess whether the use of BS postoperative reduced ABT, influenced hemoglobin and hematocrit levels and length of hospital stay (LOS). Secondary outcomes were to define risk factors for bleeding and receiving ABT after knee arthroplasty and to assess the influence of ABT on LOS.

After carrying out a preliminary study, the total incidence of ABT after knee arthroplasty was estimated to 23.3%. The sample size was calculated to 260 patients (130 per cohort), for a statistical power of 0.8 and an α error of 0.05 aiming at reducing ABT incidence by 50% and achieving an ABT incidence inferior or equal to 11.65% with the use of BS.

Statistical analysis was performed using SPSS version 11 /version 21 (SPSS Inc. Chicago. Illinois. USA). Parametric and non-parametric tests were employed. Homogeneity of the two groups for pre-BS variables were checked. Comparisons between patients having or not received BS were carried out with One-Way and Two-Way Anova and Chi-Square tests. $p < 0.05$ was accepted as significant.

RESULTS

260 were included in the study, in 130 BS was used and in 130 BS was not used (figure 1, flow diagram). Homogeneity was checked for both groups for pre-BS variables (Table 1). The most frequent indication for surgery was osteoarthritis in 90.7% of cases. Primary TKA was performed in 91.5% (88.5% cemented, 1.5% cementless, 1.5% computer assisted TKA) and revision in 8.5%. Age was 71.69 ± 8.6 years. 67,9% of patients was ASA II classification and 29,3% was ASA III. Hypertension was the most common comorbidity (70,4%). 18,5% received preoperative anti-platelet therapy (APT) (Table 2).

Lower limb ischemia was used in 96,1% of cases, and in 84,3% was released before closing. Ischemia time was 82.62 ± 22.7 min. Duration of surgery was $103,1 \pm 24,2$ min. Loco-regional anesthesia was predominant used in 96.9% of cases, of which 79.5% were spinal anesthesia. Femoral block was the most frequent analgesic technique. General anesthesia was performed only in 3.1% of the cases. 93,5% of patients presented postoperative bleeding, mean bleeding volume was $713,1 \pm 445,4$ mL. In 90% of cases, recuperated blood was transfused, and the re-infused volume from BS was 619.96 ± 352.7 mL.

TABLE 1.- Homogeneity results.							
Cuantitative variables	BS	No BS	p	Cualitative variables	BS	No BS	p
Age	71,8	71,5	0,718	Gender Male /Female	30/100	34/96	0,666
Weight	77,52	78,89	0,427	ASA Classification: ASA I ASA II ASA III	5 91 30	2 78 43	0,102
Height	160,63	161,14	0,686	Cardiovascular diseases:			0,703
Analytic results:				Arterial hypertension	85	80	0,607
- Haemoglobin	13,82	13,63	0,245	Ischemic heart disease	16	11	0,417
- Haematocrit	41,75	41,69	0,891	Hematological diseases: Anemia Pulmonary embolism/ deep vein thrombosis Trombopenia Hemophilia Myeloproliferative Syndromes/Lymphoma	1 6 2 0 3	0 2 1 1 0	0,388
- Platelets	230x10 ³	241x10 ³	0,141	Anti-platelet therapy	22	24	0,352
- Protrombin activity	106,9	106,89	0,992	Anticoagulation therapy	10	9	0,817
- Fibrinogen	419,22	426,57	0,505	Preoperative LWMH treatment	9	9	1
- International Normalized Ratio (INR)	0,97	0,97	0,681	Type of surgery: Primary TKA Cementless TKA Replacement	116 3 9	114 1 13	0,627
- Cephalin rate	0,94	0,94	0,786	Anesthetic technic Spinal Combined General	91 32 4	115 12 3	0,500
Surgery time	103,29	102,92	0,904	Ischemia release moment: Before After	112 12	102 18	0,195
Ischemia time	82,28	82,98	0,812				
Total surgery time	151,90	155	0,498				
Postoperative bleeding	796,8	727,88	0,203				

p: statistic signification. ANOVA.

BS: blood salvage; LWMH: low weigh molecular heparin; TKA: total knee arthroplasty.

TABLE 2.- Comorbidities of study population	
Comorbidity	n (%)
ASA Classification:	
- ASA I	7 (2,8%)
- ASA II	169 (67,9%)
- ASA III	73 (29,3%)
- ASA IV	0 (0%)
Hypertension	183 (70,4%)
Auricular fibrillation	24 (9,2%)
Valvulopathy	15 (5,8%)
Ischemic heart disease	13 (5%)
Deep vein thrombosis	5 (1,9%)
Pulmonary embolism	3 (1,2%)
Thrombopenia	3 (1,2%)
Hemophilia	1 (0,4%)
Preoperative simple anti-platelet therapy	46 (17,8%)
Preoperative double anti-platelet therapy	2 (0,8%)
Anticoagulation therapy	19 (7,3%)
LWMH	18 (6,9%)

ASA Classification: American Society of Anesthesiologists Classification; LWMH: low weight molecular heparin.

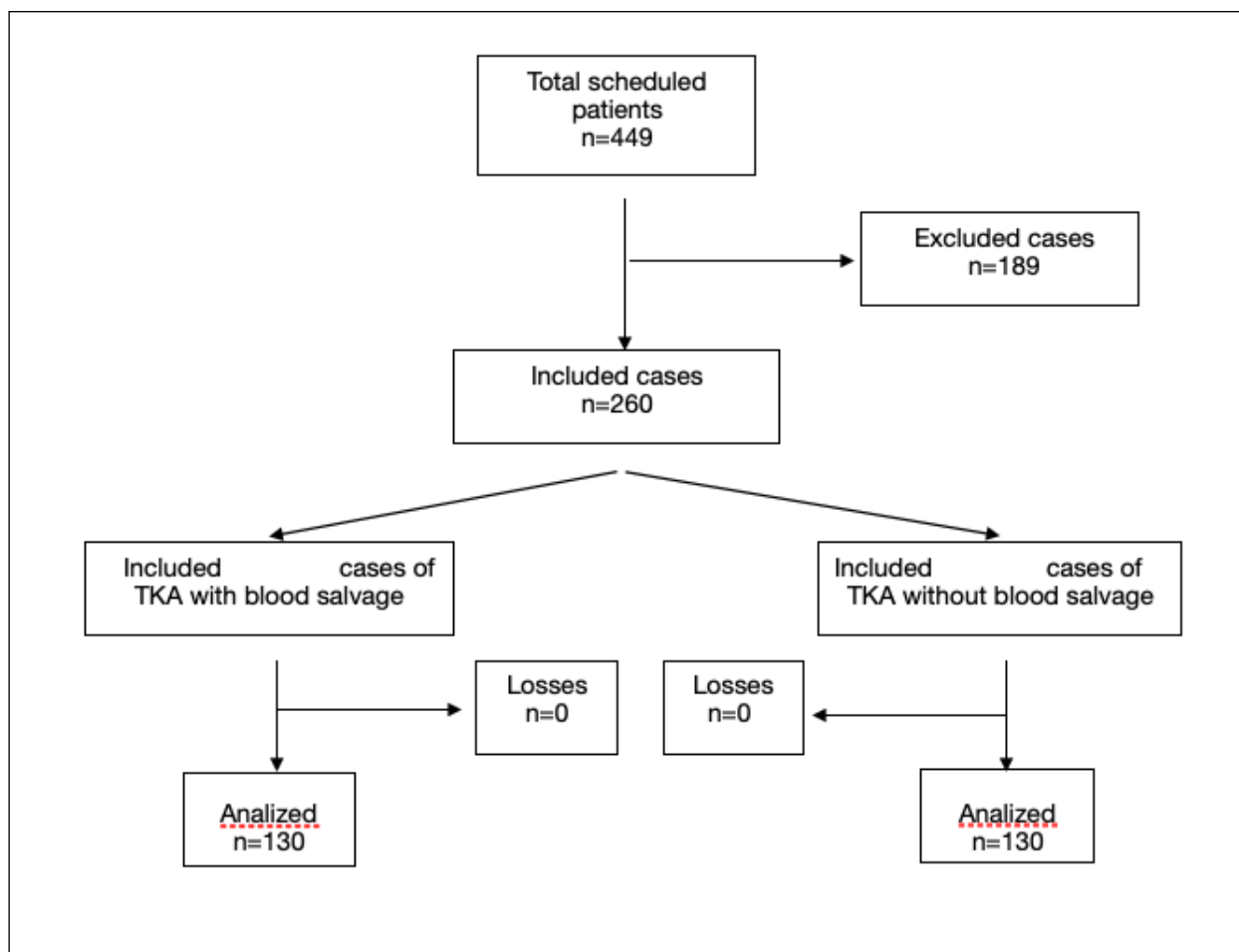


Figure 1. Consort diagram.

Dispite the existence of a Protocol for Preoperative Optimisation of Anaemia, this was not applied in all cases, resulting in 23.9% of patients who presented preoperative anaemia with hemoglobin levels (Hb) < 13 g/dL at the time of surgery. Only 2.4% had an Hb level < 11 g/dl being the lower Hb level 9.5 g/dl. Preoperative anaemia was significantly more prevalent in ASA (American Society of Anesthesiologists Classification) II and III patients ($p=0.02$). ABT prescription was guided by a Restrictive Transfusion Protocol (no patient receive packed red blood cells transfusion for Hb greater than 8 g/dL, or 10 mg/dL in cardiovascular risk patients, and that all of them were administered in one unit increments followed by re-evaluation of blood parameters). Patients who received ABT accounted for 26.5% of total cases, mainly in the late postoperative period (> 24 hours). 69.6% received 2 units of red blood cells and 11.6% received more than 2 units, equivalent to an average volume of 518.12 ± 232.153 mL.

In the group without BS, 33.1% (43) patients received blood transfusion, versus 20% (26) in the group with BS exposed (OR: 95%CI 1.65 [1.085-2.52]; $p=0.024$). PACU time was 19.8 ± 15.8 hours and the length of hospital stay (LOS) was 9.8 ± 3.9 days (figure 2).

Patients in the BS exposed group had higher mean hemoglobin (Hb) ($p=0.029$) and hematocrit (HTC) ($p=0.009$) at 24 and 48 hours than the non-BS group (figure 3). Furthermore, with a stratified analysis, patients treated with anti-platelet therapy (APT) without BS exposure received more ABT (58.3%) versus those without APT (25%), $p=0.039$. The use of BS had no influence on PACU time and overall hospitalization time. Male gender, atrial fibrillation, preoperative anti-platelet therapy and cementless primary TKA were identified as risk factors for postoperative bleeding (table 3). As expected, atrial fibrillation was associated with a significant increase in oral anticoagulation in 58.3% of patients and low weight molecular heparin (LWMH) therapy in 41.7% ($p<0.001$).

The ASA classification status \geq II (figure 4), preoperative Hb values < 13 g/dl, knee revision, APT, longer surgery time and total time were identified as risk factors for ABT (table 3). Moreover, a higher preoperative Hb level was associated with a lower risk of transfusion (RR=1.959 [1.455-2.639]).

Anesthesia or postoperative analgesia technics did not influence the rate of ABT. Patients receiving ABT presented lower hemoglobin and hematocrit values ($p<0.001$), and a longer PACU time (+7 hours in PACU, $p<0.001$) and medium LOS (+2.5 days in LOS $p=0.026$).

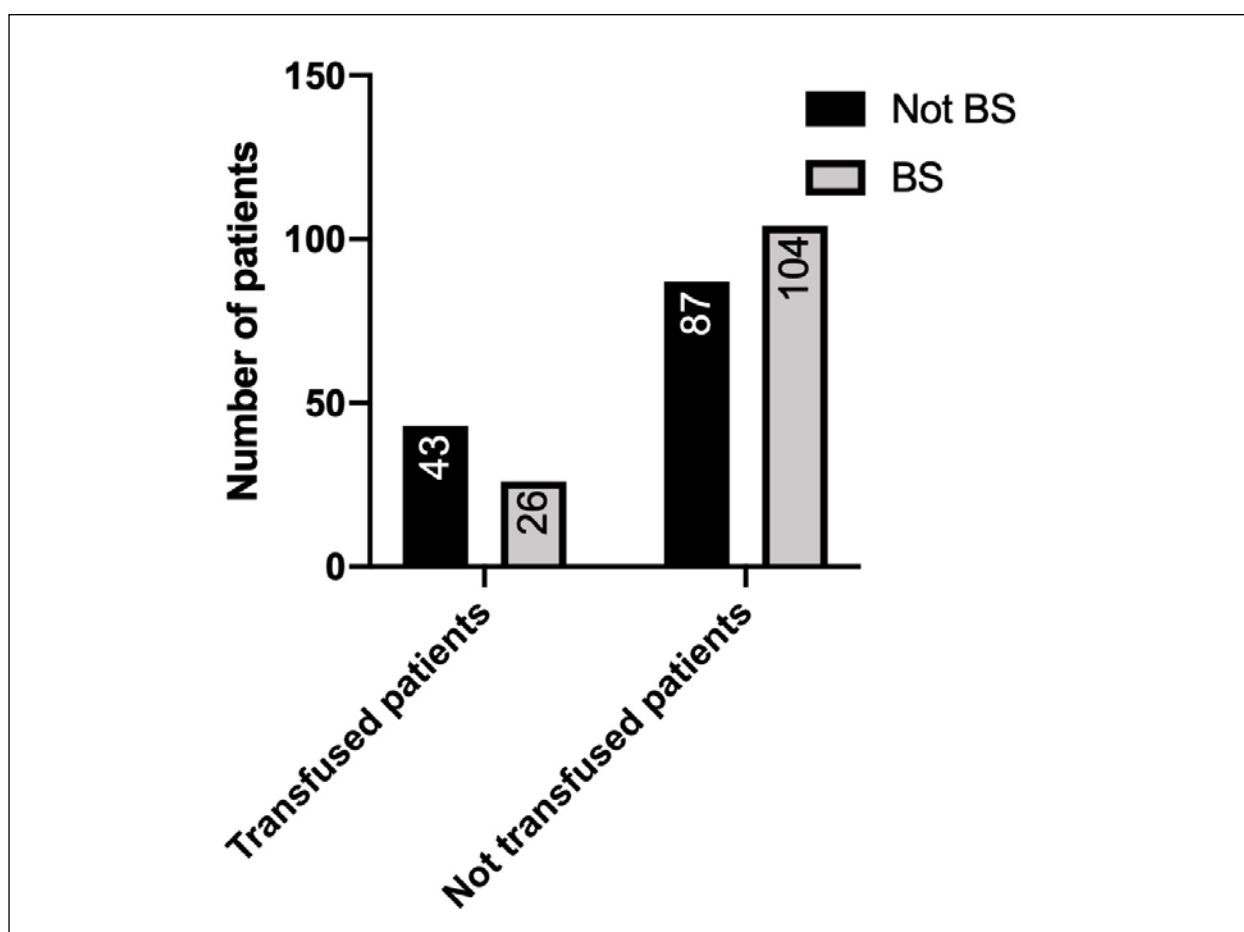


Figure 2. Comparison of the use of postoperative BS versus probability of transfusion. Results expressed as number and percentage [n (%)]. BS: Blood Salvage. Chi-square Test; $p=0,024$.

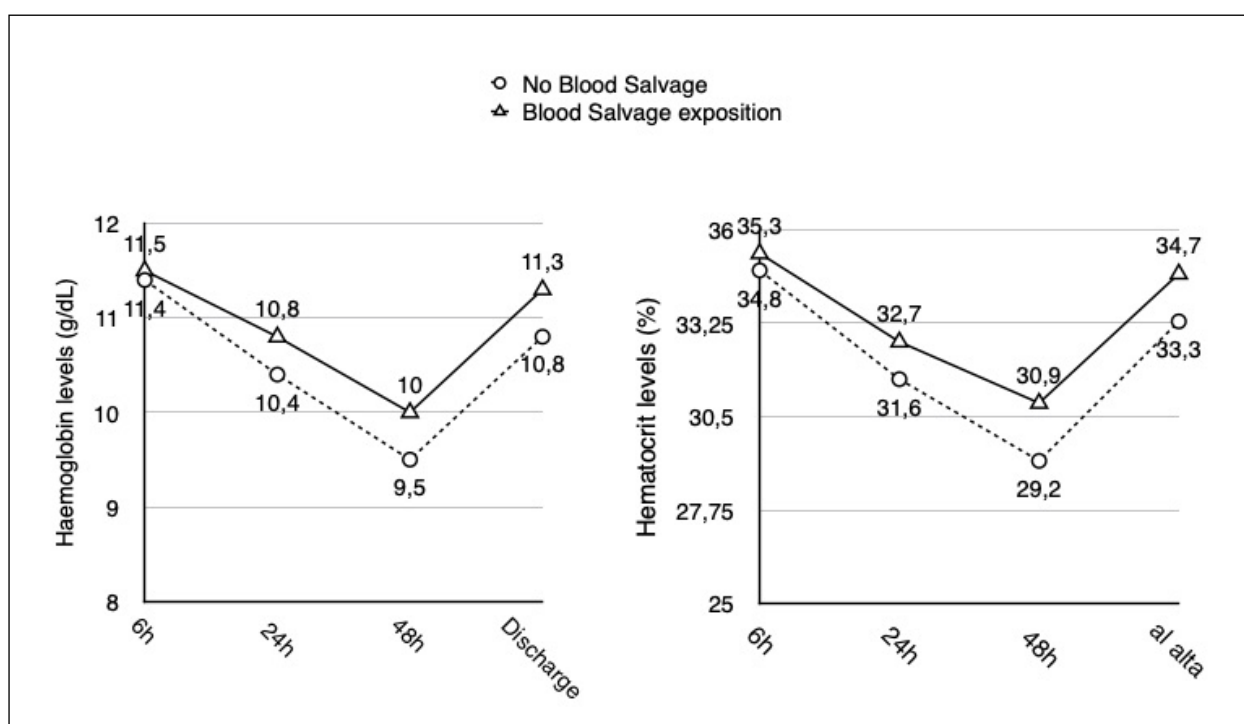


Figure 3. Haemoglobin and haematocrit levels during hospital stay in blood salvage exposed group and not exposed group.

TABLE 3.- Bleeding and allogenic blood transfusion risk factors		
Bleeding risk factor	mean \pm SD (ml)	p
Male gender	Male 943,75 \pm 528,08	< 0,001
	Female 635,86 \pm 385,84	
Atrial Fibrillation	Yes 960,83 \pm 647,84	0,035
	No 687,4 \pm 412,42	
Anti-platelet therapy	Yes 847,45 \pm 460,05	0,022
	No 682,79 \pm 437,51	
Cementless Primary TKA	Cementless primary TKA 1200 \pm 327,87	0,017
	TKA revision 532,05 \pm 325,86	
Allogenic blood transfusion risk factors	n (%)	p
ASA clasification:		
- ASA I	Yes ABT 0 (0%)	0,032
	No ABT 7 (100%)	
- ASA II	Yes ABT 41 (24,3%)	
	No ABT 128 (75,7%)	
- ASA III	Yes ABT 27 (37%)	
	No ABT 46 (63%)	
Preoperative Haemoglobin	ABT in Hb < 13 g/dl 35 (57,4%)	< 0,001
	ABT in Hb > 13 g/dl 32 (16,5%)	
TKA revision	ABT in TKA revision 10 (45,5%)	0,045
	ABT in primary TKA 59 (24,8%)	
Preoperative anti-platelet therapy	Yes ABT 20 (41,7%)	0,011
	No ABT 49 (23,1%)	
Surgery time (minutes)	Yes ABT 110,07 \pm 29,07 SD (min.)	0,006
	No ABT 100,62 \pm 21,82 SD (min.)	
Total time (minutes)	Yes ABT 162,7 + 31,44 SD (min.)	0,016
	No ABT 150,2 + 37,6 SD (min.)	

TKA: total knee arthroplasty; ASA Classification: American Society of Anesthesiologists Classification; p: statistic signification.

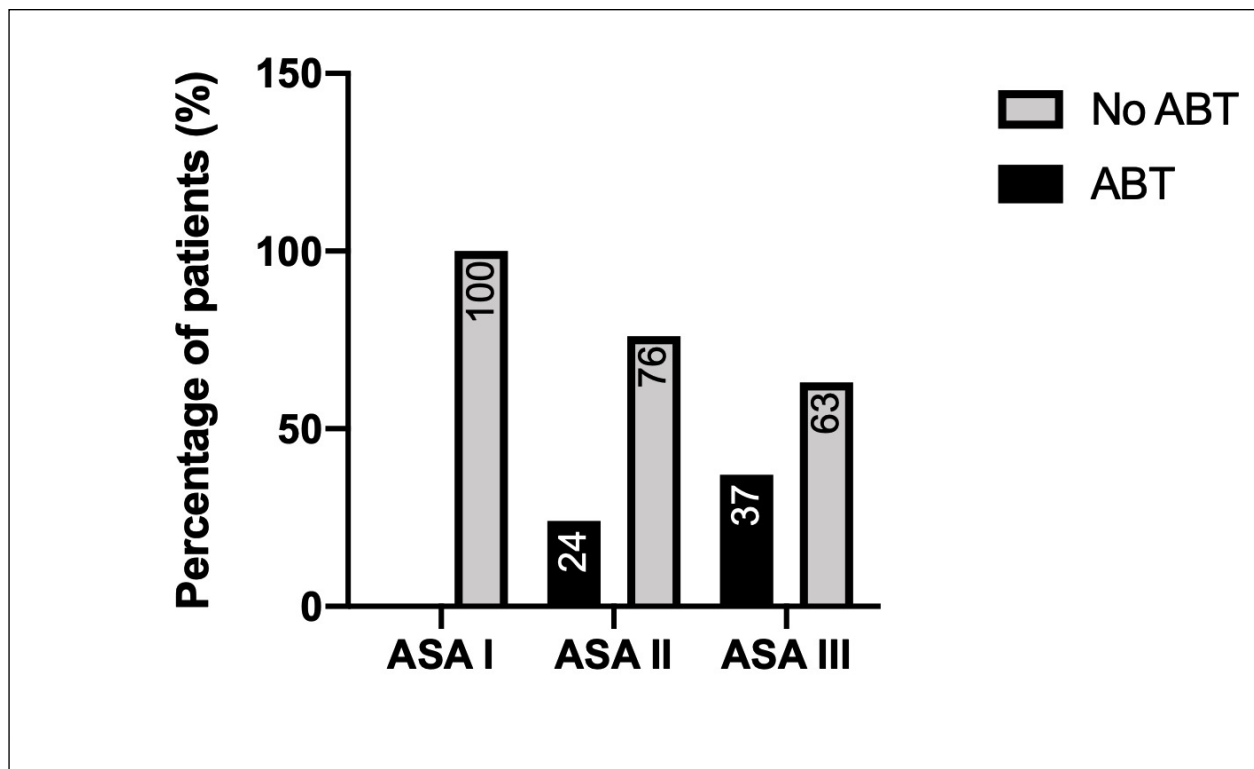


Figure 4. Transfusion rate depending on ASA Classification.
ABT: Allogeneic blood transfusion; ASA: American Society of Anesthesiologists Classification.
Chi-square Test, $p=0,032$

DISCUSSION

In this retrospective observational study, we observed that BS strategies are an effective tool to achieve a significant reduction in ABT, and this is consistent with most published studies (table 4). Muñoz *et al.* also found a reduction in the number of blood units transfused (11). We couldn't confirm this reduction in our study because the sample size was not calculated for this variable. However, other authors like So-Osman *et al.* (12) did not either find any difference in transfusion rate, but their patients presented preoperative hemoglobin levels superior to 13 g/dl. No difference was found either by Martin y von Stempel, Abuzakuk *et al.* (13), Tomasen *et al.* (14) and Cip *et al.* (15) whose patients presented any rank of Hb. Nevertheless, Tomasen's study was performed in patients who were optimized preoperatively with a restrictive transfusion program. They received pre- and postoperative EPO treatment. This explains the very low transfusion rate (7.1%) hiding the positive effect of BS on ABT (15).

Patients with BS had higher Hemoglobin and Hematocrit values than those without BS during their whole hospital stay. They presented a decrease of Hb and Hematocrit at 48 hours and recovered on the fifth day. This trend is similar to the one described by Zhou *et al.* (16) and Mayer-Rollnik (17). Kourtzis *et al.* (12), Sinclair *et al.* (13), Kirkos *et al.* (18) y Biarnés *et al.* (19) also demonstrated the efficacy of BS in maintaining higher postoperative Hb and Htc values. Moonen

et al. (10) and Tomasen *et al.* (15) described higher albeit non significant differences in the postoperative Hb values in the BS group. Our population's clinical and demographic characteristics were similar to other studies about TKA and total knee replacement (10,12,13,19,20,21).

The transfusion rate in our study was lower than that of other series. Gombotz *et al.* showed (22) is a wide variability between 20 and 50% (23.9% presented preoperative anaemia, Hb < 13 g/dl) was similar to those of Saleh E. *et al.* (4) (19.96%), Hare *et al.* (23) (20%) and those estimated by WHO for the world (25%) and Europe (28.7%) (24,25). However, patients in the study of Saleh E. *et al.* (26) presented more severe anaemia than those in our study. This high prevalence of preoperative anaemia might be due to a higher incidence of rheumatoid arthritis in their cohort of patients. This inflammatory disease is often accompanied by anaemia and the risk of ABT is increased three-fold (27,28).

The progressively aging population increases the need for arthroplasty. Associated comorbidity, mainly cardiovascular pathology, increases the need for anti-platelet and anticoagulant therapy. Very few studies address the issue of the influence of APT and anticoagulant therapy on orthopaedic surgery bleeding. We identified APT and LMWHT as the most important risk factors for bleeding and ABT as in Burger *et al.* (29) studied this outcome in a meta-analysis, as well as did the authors of the POISE-2 clinical trial (Perioperative Ischemia

Evaluation) (30,31). The latter did not support keeping preoperative APT in non-cardiac surgeries (32). *Gombotz et al.* (22) found also in TKR, THR and coronary by-pass, an increase in ABT with simple and double APT (43.8% and 62.6% respectively) at a similar rate to our results. Only found two retrospective studies described an increase in bleeding and/or ABT with no association with preoperative APT (33,34). Our study confirm these results.

We could not identify anticoagulation as a ABT risk factor despite other studies having shown it to be so (35). Likewise, ASA Classification status ≥ 3 was identified as a risk factor for complications during TKA recovery like anaemia and ABT. Similarly, preoperative anaemia is one of the most important and most studied transfusion risk factors, patients with Hb < 11 g/dl being those who would benefit most from preoperative hemoglobin optimization and blood-saving techniques like postoperative blood salvage (9, 27).

Surgery time has been widely identified in the literature as another bleeding and ABT risk factor. Therefore, reducing surgery time as much as possible

improves productivity and reduces bleeding and ABT (10, 36, 37, 38). Equally, it has also been shown that ABT increases LOS and PACU time significantly with much lower Hb during the stay (11, 22).

In view of these results, the use of postoperative BS in TKA remains a good technique to reduce the need for ABT, minimizing the associated morbidity and mortality on this kind of surgery. Changes of practice in the last years have permitted to enter in the era of tranexamic acid, which has demonstrated its effectiveness. Nevertheless, there is a lack of evidence about its safety and the incidence of severe adverse events in high risk patients. In most randomized clinical trials, patients with thromboembolic diseases were excluded (39, 40). *Fillingham et al.* published a meta-analysis in 2018 and didn't either encounter any data concerning the incidence of arterial thrombosis (39). So, the published results on safety of tranexamic acid cannot be applied to patients with high risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. However, high risk patients with an ASA ≥ 3 classification status didn't present a higher risk of developing vein thromboembolism in TKA, according to Fillingham meta-analysis (39).

TABLE 4.- Allogenic blood transfusion decrease with the use of postoperative BS in current literature.

Author, year	ABT without BS vs. BS used	ABT decrease	p
<i>Thomas et al., 2001</i> ²⁰	28% vs. 7%	21 %	< 0,001
<i>Abuzakuk et al., 2007</i> ¹⁴	23% vs. 25%	Incremento de un 2%	No significativo
<i>Moneen et al., 2007</i> ¹⁰	16% vs. 2%	14 %	0,04
<i>Muñoz et al., 2008</i> ¹¹	30% vs. 9%	21 %	0,001
<i>Sinclair KC et al., 2009</i> ⁴¹	52% vs. 25%	27 %	0,007
<i>Park et al., 2012</i> ⁴⁰	26,7% vs. 0%	26,7 %	< 0,05
<i>Fraga et al., 2013</i> ²¹	42,19% vs. 20,18%	22 %	0,0017
<i>Muñoz et al., 2013</i> ¹¹	24,5% vs. 8,5%	16 %	< 0,001
<i>Cip et al., 2013</i> ¹³	33% vs. 33%	0 %	0,999
<i>Thomassen et al., 2014</i> ¹⁵	7,3 % vs. 6,3%	1 %	0,857
<i>So-Osman et al., 2014*</i> ¹²	8,3% vs. 7,7%	0,6 %	0,19
<i>Leigheb et al., 2016</i> ²	34% vs. 10%	24 %	< 0,001
Valbuena	33,1% vs. 20%	13,1 %	0,024
* This study only included patients with > 13 g/dl Hb levels.			

p: statistic signification; ABT: allogenic blood transfusion; BS: blood salvage.

CONCLUSIONS

In view of this results, we will be able to detect preoperatively those patients with a higher risk of hemorrhage and/or bleeding. This will allow us to improve their postoperative care after TKA. In the same way, all efforts must be focused on offering those patients with preoperative anaemia an effective optimization, which is one of the most important pillar of Patient Blood Management.

The use of blood salvage in TKA showed benefits reducing allogenic blood transfusion and length of hospital stay. Postoperative blood salvage would remain an effective, safe and cheap alternative to tranexamic acid, especially in those patients with a high risk of thromboembolism events operated of TKA, in which the use of tranexamic acid remains controversial.

BIBLIOGRAPHY

- Kuperman EF, Schweizer M, Joy P, Gu X, Fang MM. The effects of advanced age on primary total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. *BMC geriatr*. 2016; 16: 41.
- Leigheb M, Pogliacomi F, Bosetti M et al. Postoperative blood salvage versus allogeneic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty: a literature review. *Acta Bio-med*. 2016; 87 (Suppl 1): 6-14.
- García-Erce JA, Manuel S, Cuenca J, Ortega P. La hemoglobina preoperatoria como único factor predictor de las necesidades transfusionales en la artroplastia de rodilla. *Rev Eso Anestesiol Reanim*. 2002; 49: 254-260.
- Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*. 2012; 109(1): 55-68.
- Smilowitz NR, Oberweis B, S.Nukala S et al. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery. *Am J Med*. 2016; 129(3): 315-323. e2.
- Meier J, Filipescu D, Kozek-Langenecker S et al. Intraoperative transfusion practices in Europe. *Br J Anaesth*. 2016; 116(2): 255-261.
- Horstmann W, Slappendel R, Van Hellemond G, Castelein R, CPM. V. Safety of retransfusion of filtered shed blood in 1819 patients after total hip or knee arthroplasty. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010; 11(2): 57-64.
- Gharehbaghian A, Haque KM, Truman C et al. Effect of autologous salvaged blood on postoperative natural killer cell precursor frequency. *Lancet*. 2004; 363(9414): 1025-1030.
- Kirkos JM, Krystallis CT, Konstantinidis PA, Papavasiliou KA, Kyrkos MJ, Ikonomidis LG. Postoperative re-perfusion of drained blood in patients undergoing total knee arthroplasty: is it effective and cost-efficient? *Acta orthopaedica Belgica*. 2006; 72(1): 18-23.
- Moonen AF, Thomassen BJ, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Retransfusion of filtered shed blood in everyday orthopaedic practice. *Transfusion Med*. 2008; 18(6): 355-359.
- Muñoz, M, Ariza D, Campos A, Martín-Montañez E, Pavia, J. The cost of post-operative shed blood salvage after total knee arthroplasty: an analysis of 1,093 consecutive procedures. *Blood Transfus*. 2013;11(2): 260-271.
- So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (part 2): a randomized controlled trial on blood salvage as transfusion alternative using a restrictive transfusion policy in patients with a preoperative haemoglobin above 13 g/dl. *Anesthesiology*. 2014; 120(4): 852-860.
- Cip J, Widemschek M, Benesch T, Waibel R, Martin A. Does single use of an autologous transfusion system in TKA reduce the need for allogenic blood?: a prospective randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(4): 1319-1325.
- Abuzakuk T, Senthil Kumar V, Shenava Y et al. Autotransfusion drains in total knee replacement: Are they alternatives to homologous transfusion? *Int Orthop*. 2007; 31(2): 235-239.
- Thomassen, BJ, den Hollander PH, Kaptijn HH, Nelissen RG, Pilot P. Autologous wound drains have no effect on allogeneic blood transfusions in primary total hip and knee replacement: a three-arm randomised trial. *Bone Joint J*. 2014; 96-B(6): 765-771.
- Zhou Q, Zhou Y, Wu H et al. Changes of haemoglobin and hematocrit in elderly patients receiving lower joint arthroplasty without allogeneic blood transfusion. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(1): 75-78.
- Mayer-Rollnik S, Harms C, Bernasconi L et al. Evaluation of autologous retransfusion from a closed suction drainage system for patient blood management in elective total hip and knee replacement: a two cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020; 37(3): 180-186.
- Kourtzis N, Pafilas D, Kasimatis G. Blood saving protocol in elective total knee arthroplasty. *Am J Surg*. 2004; 187: 261-267.
- Crescibene A, Martire F, Gigliotti P, Rende A, Candela M. Postoperative autologous reinfusion in total knee replacement. *J Blood Transfus*. 2015; 2015: 826790.
- Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 86(5): 669-673.
- Fraga G, Ramos-Luengo A, Miyagi M, Rodriguez-Tato P, Berberana M, Gonzalez L. Decrease in allogenic transfusions due to the spread of use of postoperative retransfusion systems in knee replacement surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013; 60(6): 308-312.
- Gombotz H, Rehab PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007; 47(8): 1468-1480.

23. Hare GM, Tsui AK, Ozawa S, Shander A. Anaemia: can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27(1): 85-98.
24. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia.* 2015; 70(Suppl 1): 20-28, e6-8.
25. Auerbach M, Goodnough LT, Shander A. Iron: the new advances in therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27(1): 131-140.
26. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth.* 2007; 99(6): 801-808.
27. Sizer SC, Cherian JJ, Elmallah RD, Pierce TP, Beaver WB, Mont MA. Predicting blood loss in total knee and hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2015; 46(4): 445-459.
28. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007; 31(1): 39-44.
29. Burger W1, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention -cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005; 257(5): 399-414.
30. Ghadimi K, Thompson A. Update on perioperative care of the cardiac patient for noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(3): 342-348.
31. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(10): 517-573.
32. McCunniff PT, Young ES, Ahmadiania K, Kusin DJ, Ahn UM, Ahn NU. Chronic antiplatelet use associated with increased blood loss in lumbar spinal surgery despite adherence to protocols. *Orthopedics.* 2016; 39(4): e695-700.
33. Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi J, Thienpont E. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25(8): 2586-2593.
34. Meier R, Marthy R, Saelly CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016; 26(8): 921-928.
35. Leitner L, Musser E, Kastner N et al. Impact of preoperative antithrombotic therapy on blood management after implantation of primary total knee arthroplasty. *Sci Rep.* 2016; 6: 30924.
36. Hrnack SA, Skeen N, Xu T, Rosenstein AD. Correlation of body mass index and blood loss during total knee and total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012; 41(10): 467-471.
37. Noticewala MS, Nyce JD, Wang W, Geller JA, Macaulay W. Predicting need for allogeneic transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012; 27(6): 961-967.
38. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silvertown CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(9 Suppl): 189-192.
39. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018; 33(10): 3070-3082.e1.
40. Park KH, Lee SR, Jin JM, Moon MS. The efficacy and safety of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood and anticoagulant prophylaxis in total knee arthroplasty patients. *Knee Surg Relat Res.* 2012; 24(1): 14-18.
41. Sinclair KC, Clarke HD, Noble BN. Blood Management in Total Knee Arthroplasty: A Comparison of Techniques. *Orthopedics.* 2009 Jun;32:19.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

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

If you want to quote our article:

Valbuena I, Guasch E, Brogly N, Schiraldi, R, Díez J, Gilsanz F. Postoperative Blood Salvage after knee arthroplasty: are they still useful? A retrospective cohort study. *An RANM.* 2022;139(01): 67-77. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.org02

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IS NOT ONLY A MOTOR NEURON DISEASE: IMPACT OF THE SYMPATHOADRENAL AXIS

LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA NO ES SOLO UNA ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA: IMPACTO DEL EJE SIMPATOADRENAL

Ana Fernández^{1,2}; Luis Gandía^{1,2,4}; Antonio G. García^{1,2,3,4}

¹Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

²Departamento de Farmacología y Terapéutica

³Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

⁴Fundación Teófilo Hernando, Madrid, Spain.

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis;
Sympathoadrenal axis;
Exocytosis;
Cerebrospinal fluid toxicity;
Mitochondria disruption;
Oxidative stress;
P2X7 receptors;
neuroinflammation.

Palabras clave:

Esclerosis lateral
Amiotrófica;
Eje simpatoadrenal;
Exocitosis;
Toxicidad en el líquido cefalorraquídeo;
Alteración de la mitocondria;
Receptor P2X7;
Neuroinflamación.

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), an adult onset, fatal neurodegenerative disease, has as a cardinal pathogenic feature the selective death of motor neurons (MNs) at the cortex, brainstem, and spinal cord. In this review we focus on four aspects: (i) the hypothesis of disease propagation through the cerebrospinal fluid (CSF); (ii) the distortion of the exocytotic release of neurotransmitters at the sympathoadrenal axis; (iii) the ultrastructural and functional alterations of mitochondria from adrenal medullary chromaffin cells (CCs); and (iv) the purinergic P2X7 receptor (P2X7R) as a potential target for neuroprotection.

Concerning disease propagation from one to another area of the central nervous system (CNS), the pattern of clinical progression suggests that the disease spreads centrifugally. This indicates that a kind of toxin agent may be released and propagated through the CSF. In our laboratory we found that CSF from ALS patients exerted toxic effects on cultured cortical MNs.

In CCs, we found deep distortions of the exocytotic kinetics and the exocytotic fusion pore in the process of catecholamine release, in the SOD1^{G93A} mouse model of ALS. Furthermore, we found that these alterations could be related to the accumulation of mutated SOD1 into mitochondria; this resulted in mitochondrial depolarization, excess production of reactive oxygen species and deficiency in oxidative phosphorylation.

Finally, we discuss recent data on the potential therapeutic effect of compound JNJ-47965567, a blocker of P2X7Rs known to be central-stage in neuroinflammation. Upon its chronic administration to SOD1^{G93A}, we found that the compound delayed disease onset but only in females mice.

In conclusion, why MN selectively die in ALS disease, remains a mystery; On the other hand, it seems that other cell types are also affected, particularly at the sympathoadrenal axis. As disease pathogenesis remains obscure, the search of therapeutic targets to slow disease progression in ALS, remains puzzling.

Resumen

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad de la edad adulta. Su patogénesis se caracteriza principalmente por la muerte selectiva de las motoneuronas (MN) en corteza, tronco del encéfalo y médula espinal. En esta revisión nos centramos en los siguientes aspectos: (i) la hipótesis de la propagación de la enfermedad vía líquido cefalorraquídeo (LCR); (ii) la distorsión de la liberación de neurotransmisores a nivel del eje simpatoadrenal; (iii) las alteraciones de las mitocondrias en las células cromafines (CCs) de la médula suprarrenal; (iv) el receptor purinérgico P2X7 (P2X7R) como potencial nueva diana para la neuroprotección.

Con respecto a la propagación de la ELA a otras áreas del sistema nervioso central (SNC), el patrón de progresión clínica indica que la enfermedad se extiende centrifugamente. Ello sugiere que una toxina del área inicial afectada podría ser vehiculada a otros lugares del SNC. De hecho, en nuestro laboratorio encontramos que el LCR de pacientes con ELA (LCR/ELA) ejercía efectos tóxicos en cultivos de MN.

Autor para la correspondencia

Antonio G. García

Tlf.: +34 497 53 84 | E-Mail: agg@uam.es

En las CCs encontramos alteraciones drásticas en la cinética del poro de fusión durante la exocitosis, en el ratón SOD1G93A modelo de ELA. Estas alteraciones podrían deberse a la acumulación mitocondrial de la SOD1 mutada, con despolarización, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y deficiencia en la fosforilación oxidativa.

Finalmente, analizamos algunos datos sobre el potencial terapéutico del compuesto JNJ-47965567, un bloqueante del P2X7R. La administración crónica del compuesto al ratón SOD1G93A retrasó el inicio de la enfermedad en las hembras.

En conclusión, la causa de la muerte selectiva de la MN en la ELA continúa siendo desconocida, por lo que resulta difícil identificar nuevas dianas terapéuticas para desarrollar fármacos que enlentezcan su progresión. Por otra parte, parece que la patología se extiende a otras células, particularmente las del eje simpatoadrenal.

INTRODUCTION

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), an adult onset and fatal neurodegenerative disease, has as a cardinal pathogenic feature the selective death of motor neurons (MNs) at the cortex, brainstem, and spinal cord. Hence, ALS characteristically presents with muscle weakness, atrophy, and spasticity, leading to paralysis, respiratory insufficiency, and death within 3-5 years of diagnosis. For 25 years, the only available treatment has been riluzole, that interferes with glutamatergic neurotransmission; however, clinical trials (CTs) demonstrated a modest 2-3 months extension of patient survival (1). Recently, the antioxidant edaravone has been approved in Japan and USA, but not in Europe (2).

ALS actual prevalence is 4-6/10⁵, 10% of patients having a positive family history (fALS) (3); 25% of fALS patients have mutations in the gene for Cu²⁺/Zn²⁺ superoxide dismutase 1 (SOD1) (4). Nearly 200 mutations of the SOD1 gene have been found and, curiously, they do not impair the enzyme activity of SOD1; rather, they elicit its pathological aggregation in the cytosol or mitochondria, leading to MN toxicity (5). Around 40 mutations have also been identified in the TARDBP gene which encodes for the transactive response (TAR)-DNA binding protein 43 (TDP-43) (6). Of interest is the observation that 97% of ALS patients present TDP-43 inclusions. Other relevant mutations have been found in the gene Fused in Sarcoma/ Translocated in Sarcoma (FUS) (7) and the gene hexanucleotide repeats (GGGGCC) in intron1 of chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) (8).

Those ALS mutations are leading causes of disease and based on them, various mouse models have been developed. The first model that was generated, and the most frequently used is the SOD1^{G93A} mouse (substitution of the glycine at position 93 by alanine) in SOD1 that

develop a progressive MN disease resembling the disease progression in humans, with adult onset and reduced lifespan (4). Pathogenically, these mice show early onset microgliosis and astrogliosis, glutamate-elicited excitotoxicity, deficit in axonal transport, axonal denervation, protein aggregation, aberrant neurofilament processing, and mitochondrial vacuolization. All these processes lead to selective MN loss in the spinal cord, marked wasting, paralysis, and atrophy of the forelimbs and hindlimbs. Thus, this SOD1^{G93A} mouse model exhibits almost all the hallmarks of ALS (9).

In this review we focus on four aspects of the pathogenesis and drug therapy of ALS namely: (i) the hypothesis of disease propagation through the cerebrospinal fluid (CSF); (ii) the distortion of the exocytotic release of neurotransmitters at the sympathoadrenal axis; (iii) the ultrastructural and functional alterations of mitochondria from adrenal medullary chromaffin cells (CCs); and (iv) the purinergic P2X7 receptor (P2X7R) as a novel potential drug target for neuroprotection.

HYPOTHESIS ON THE ALS PROPAGATION THROUGH THE CEREbroSPINAL FLUID

This hypothesis deals with the enigma on why MNs become selectively vulnerable and die, giving rise to the progressive evolution of disease pathogenesis. The pattern of clinical progression suggests that the disease spreads centrifugally from an affected region to an adjacent area; this indicates that a kind of toxic agent generated in the affected area may be released into the extracellular space and the CSF to cause the injury of adjacent MNs. Thus, some authors found that in vitro incubation of neurons or neuronal cell lines with CSF from ALS patients (CSF/ALS) caused cell damage (10), but others did not find such neurotoxic effects (11).

In our laboratory we tested the effects of CSF from 14 controls (CSF/control) and 29 ALS patients (CSF/ALS) on primary cultures of rat brain cortical MNs. CSF/ALS caused a significant 20% loss of MNs. A reasonable conjecture was that these neurotoxic effects could be due to calcium-dependent excitotoxicity elicited by excess glutamate present in CSF/ALS (12). However, we did not find this to be the case as the neurotoxic effects of CSF/ALS were not reversed by the glutamate NMDA receptor blocker MK801 (13).

In subsequent experiments, we found that resveratrol, memantine, minocycline and lithium exerted protection against the MN lesion elicited by CSF/ALS. And surprisingly, we also found that riluzole did not afford such protection; in fact, this drug antagonized the neuroprotectant effects of the other compounds (14). This suggested that routine treatment with riluzole of ALS patients enrolled in clinical trials could be a confounding factor in the neurological outcomes attributed to the novel compound being tested.

We also attempted to correlate the MN damage elicited by individual CSFs with survival of patients. However, no differences between patients with and without CSF-elicited cytotoxicity exhibited a positive correlation, regarding mean time from symptom onset to diagnosis or to death, as well as time to respiratory assistance or to gastrostomy. However, Cox regression analysis, bulbar onset, gender, or age at onset (but not cytotoxicity) were associated with a lower risk of survival (15).

Finally, we analysed the effects of intracerebroventricular (ICV) infusion with osmotic minipumps, of cytotoxic CSF/ALS in rats. This led to brain tissue damage similar to that found in sporadic ALS (16).

In summary, the studies here commented carried out in the laboratories of Jorge Matías-Guiu and Antonio G. García suggest that ALS pathology could be propagated from its onset at MN nuclei in the cortex, brainstem, or spinal cord, to other areas through as yet unidentified toxic agent that propagates through the CSF.

BEYOND MOTOR NEURON DAMAGE IN ALS PATHOGENESIS

Traditionally, ALS has been considered as an exclusive MN pathology. However, the concept of “non-autonomous motor neuron death” is emerging to imply other neurons and cell types in ALS pathology (17). In fact, various proteins that are altered in ALS undergo ubiquitous alterations. For instance, in the SOD1^{G93A} mouse model of fALS, the expression of mutated SOD1^{G93A} occurs in liver and skeletal muscle (18). Curiously, the disease did not develop when the mutant SOD1

was exclusively expressed in either MNs (19) or astrocytes (20). Thus, ALS is being considered as a multisystemic disease with metabolic and physiological changes occurring in different peripheral cell types and tissues; they may act mutually and synergistically to provoke ALS onset and to define its time course and severity (21). Therefore, the hypothesis concerning muscle denervation before MN degeneration suggests an initial lesion of the distal axon that progresses in a retrograde “dying back” pattern (22); this opposes the classical view of MN “dying forward” (23). In this context, it is relevant that microRNAs released from peripheral tissues may induce damage at muscle endplates and the spinal cord (24).

THE SYMPATHOADRENAL AXIS IN ALS AND OTHER NEURODEGENERATIVE DISEASES

In a review on the alterations undergone by the exocytotic release of catecholamines in adrenal medullary CCs of transgenic mouse models of neurodegenerative diseases (25) we rose the following hypothesis: the peripheral adrenal medulla senses some of the pathogenic changes undergone by central neurons during the course of neurodegenerative diseases. Those changes may occur in one or more of the following pathways: (i) propagation via the cortico-hypothalamic-sympathoadrenal axis of some of the pathogenic features related to synaptopathies and altered exocytosis occurring centrally; (ii) distorted regulation at central command neurons that modulate the firing rate of the sympathoadrenal axis; (iii) mutant proteins specific of each neurodegenerative disease that are expressed in CCs and display some functional role in CCs themselves; and (iv) CCs are extremely sensitive to changes in blood pH, hormones and various metabolites and so, the alterations of some of these factors in neurodegenerative diseases may alter CC function. These pathogenic routes will at last lead to altered exocytosis; in so doing, patients suffering a neurodegenerative disease will poorly adapt to stressful conflicts inherent to impaired functional autonomic performance (Fig. 1).

This is particularly relevant as ALS patients undergoing sudden death when they are unable to compensate for cardiorespiratory arrest because the failure of the autonomic nervous system. This is especially relevant since ALS patients suffer sudden death when they are unable to compensate for cardiorespiratory arrest due to autonomic nervous system failure.

In line with this hypothesis are some observations emanating from studies done in ALS patients or in transgenic mouse models of ALS. For example, cardiac sympathetic denervation and alterations at the muscle endplate have been found at early disease stages (26). Subsequent articles also reported early impairment of the autonomic nervous system

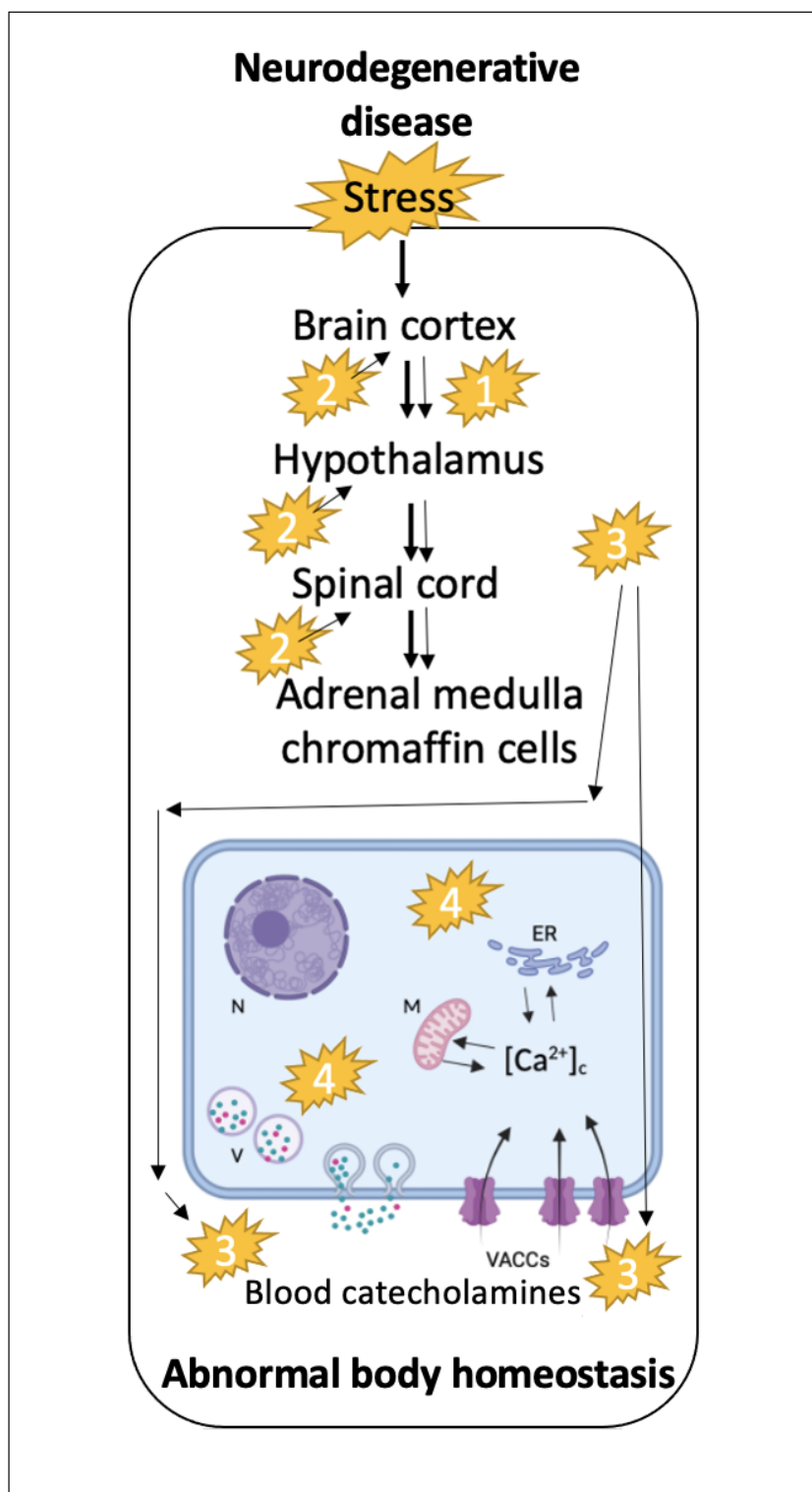


Figure 1. Schematic representation summarizing the hypothesis proposed in the text. Normal stress response (left hand diagram) implies the processing of the stressor by the cortex, which regulates sympathetic nervous system activity through the hypothalamus, including secretion of catecholamines and other neurohormones by the CCs of the adrenal medulla. Alterations occurring in the brain of mice, carrying a gene mutation linked to familial neurodegenerative diseases, may be “propagated” peripherally through the sympatho-adrenal axis (1) or affect command neurons that control autonomic nervous system tone and response to stressors (2). Other metabolites generated by CNS malfunction may also diffuse through blood circulation creating a pathogenic micro-environment inducing long-time deleterious changes in CCs altering the stimulus-secretion coupling process (3). Mutated proteins expressed in chromaffin cells themselves may also alter the exocytotic fusion pore and the quantal size of single secretory vesicles thus making response to stress and the preservation of the body homeostasis inefficient (4). One or various of these phenomena acting together may translate into the clinic as a higher vulnerability of patients suffering of neurodegenerative disease. MIT, mitochondria; ER, endoplasmic reticulum; VACCs, voltage-activated calcium channels; V, large dense cored vesicles; N, nucleus. (Adapted from (de Diego & Garcia, 2018).

in ALS (27); such alterations were revealed as subclinical early dysautonomic events at cardiovascular, salivary, skin, lachrymal and gastrointestinal functions. These alterations have also been disclosed in SOD1^{G93A} mice (28). In line with these observations is the augmented noradrenaline levels in blood and CSF of ALS patients (29) and in ALS mouse models (30). This is also in line with the presence of sympathetic hyperactivity in ALS

patients (26); however, in another report, no change in sympathetic activity was reported (31). Later studies found that ALS patients were hypermetabolic, involving mitochondrial energy production and sympathoadrenal activation (32). Finally, a study in the SOD1^{G93A} mouse model of ALS found progressive alterations in the axonal transport of neurosecretory products from neuronal perikarya to nerve terminals (33).

These various disturbances in neurosecretory systems could have in common a synaptopathy that drives a disturbed exocytotic machinery and the last steps of exocytosis. To explore these questions the sympathetic neuronal-like CC has been used during the last decade or so, to inquire about the alterations of ion channels, cell excitability and exocytosis in transgenic mouse models of neurodegenerative diseases (25). Thus, altered exocytosis either in its kinetics or in the fusion pore formation and expansion, has been investigated in CCs of the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease (AD) (34), in the knockout mouse model of huntingtin-associated protein 1 (HAP1), a model of Huntington's disease (HD) (35), in mice carrying specific mutations in proteins of the exocytotic machinery, in the SOD1^{G93A} mouse model of ALS (36), and in the R6/1 mouse model of HD (37).

DISTURBED EXOCYTOSIS IN CHROMAFFIN CELLS FROM THE SOD1G93A MOUSE MODEL OF ALS

In a thorough study done in CCs of SOD1^{G93A} mice, we investigated various ion currents and cell excitability using the patch-clamp technique (38), as well as the quantal release of catecholamines at the single-cell level using the online amperometric recording of secretory spike events with a carbon fibre microelectrode (39). Upon stimulation with acetylcholine

(ACh) an initial spike burst of secretion occurred in wildtype (WT) as well as in SOD1^{G93A} cells; this was followed by a period of slower secretion rates in both cell types. Although the number of spikes was similar, the cumulative secretion was however substantially higher in SOD1^{G93A} cells. Also, the tau of activation of the exocytotic rate was faster in the SOD1^{G93A} CCs (Fig. 2). The kinetic analysis of single spikes (equivalent to the quantal release of single catecholamine-storing vesicles) indicated differences in SOD1^{G93A} CCs versus WT CCs, namely: 35.9 lower rise rate, 60.7 longer decay time, 55.3 longer half-width, 16.6 lower amplitude, and 52.2 % higher quantal size. This indicated a slower but higher exocytotic release of catecholamines per single vesicle in SOD1^{G93A} cells, with respect to WT cells.

Of interest was the comparison of the kinetics of single exocytotic spikes obtained from CCs of the APP/PS1 mouse model of AD and the SOD1^{G93A} mouse model of ALS. The averaged AD spike has higher I_{max} and faster decay time with decreased quantal size, suggesting a lower catecholamine content per vesicle, compared with WT cells. On the other hand, the averaged amperometric spikes of SOD1^{G93A} CCs has lower amplitude and slower activation and decay rates, indicating a slower but higher total secretion. The drastic differences between AD and SOD1^{G93A} spikes can be observed in Fig. 3; much faster and higher amplitude of the AD spike, with respect the SOD1^{G93A} spike. This suggests that the different kinetics of exocytosis could potentially serve as a biomarker of AD and ALS, respectively.

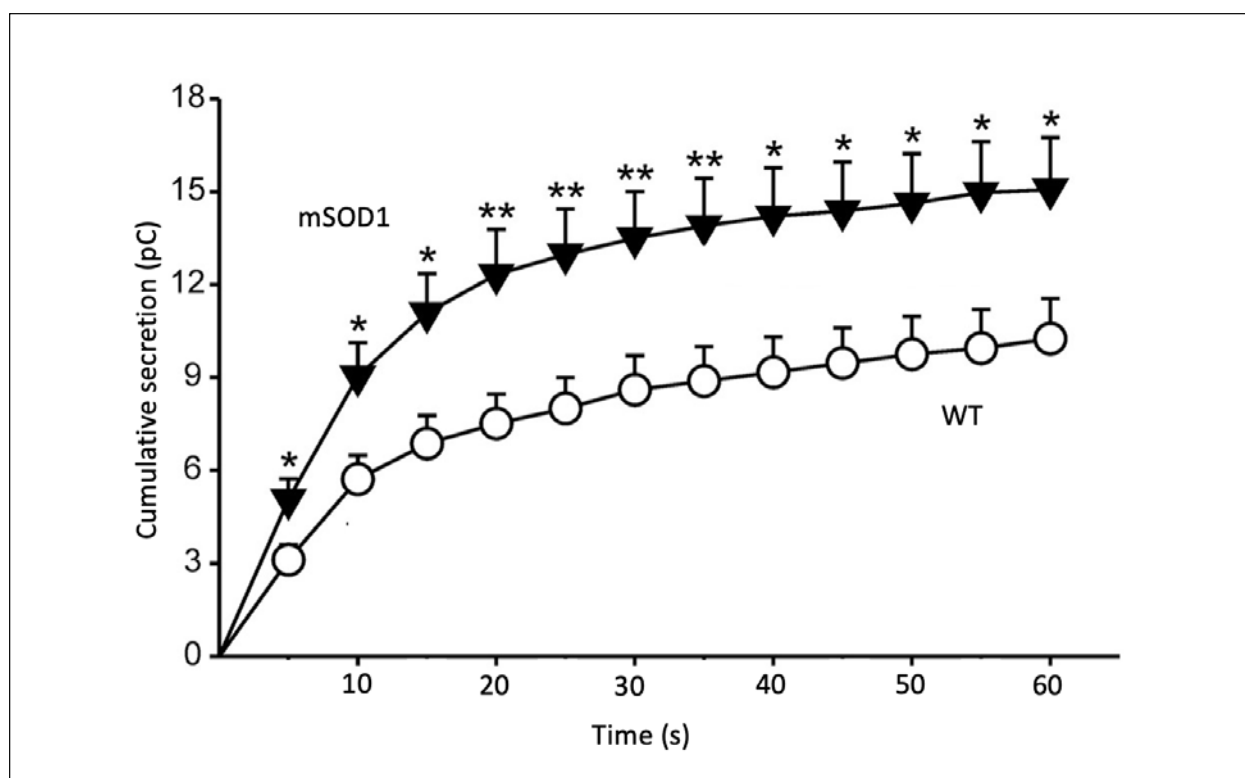


Figure 2. Higher total catecholamine release evoked by ACh stimulation in SOD1G93A CCs, compared with WT CCs. Cumulative secretion (summation of secretory spikes areas) calculated at 5-s intervals in the 60-s recording of amperometric single spikes. (Adapted from Calvo-Gallardo et al., 2015).

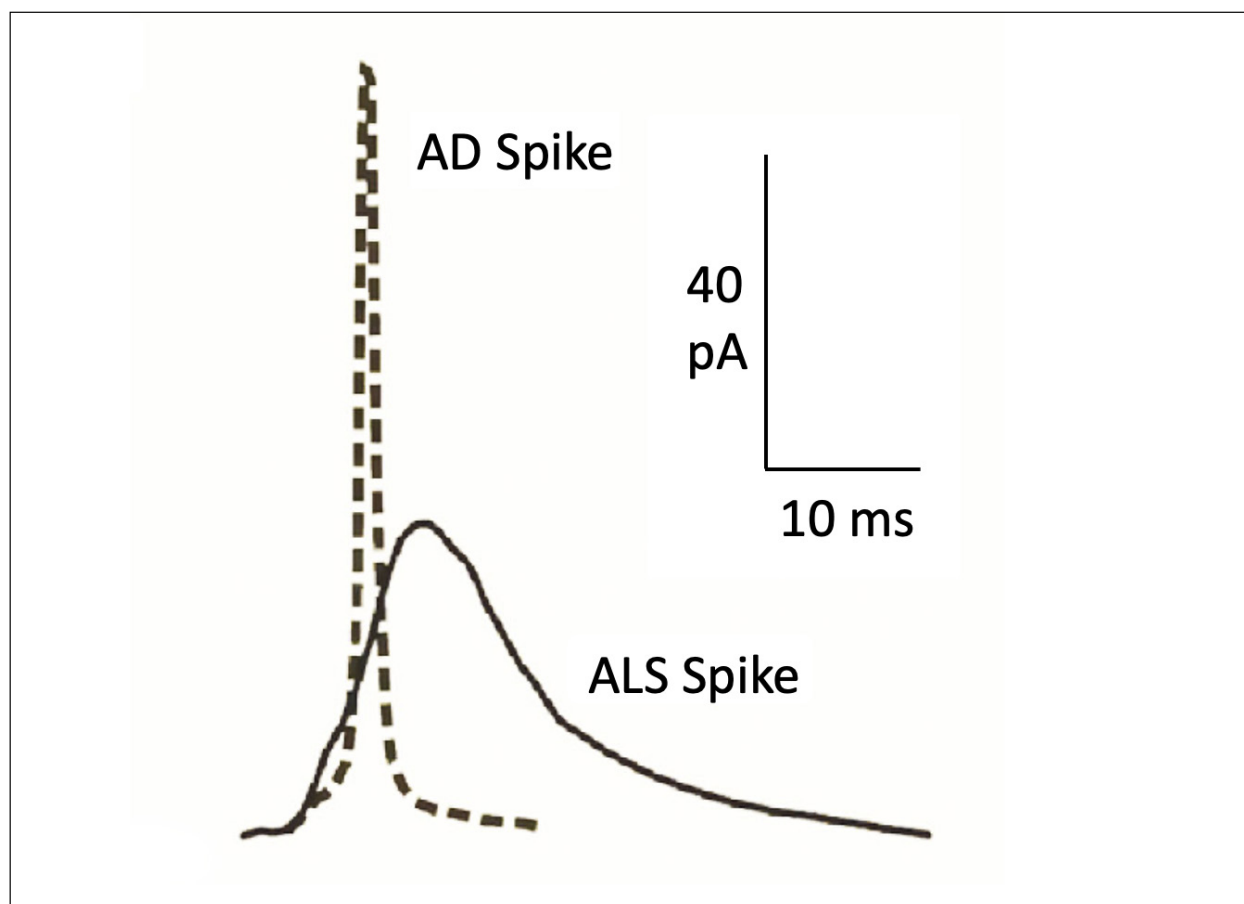


Figure 3. Overimposed averaged secretory spikes in CCs from AD (APP/PS1) and ALS (SOD1G93A) mouse models. (Adapted from de Diego and García, 2018).

ALTERED STRUCTURE AND FUNCTION OF MITOCHONDRIA IN CHROMAFFIN CELLS OF SOD1G93A MOUSE MODEL

Alterations of mitochondria structure and bioenergetic functions are considered to be central stage in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. ALS patient's postmortem studies revealed structural neurofibrillary alterations with the presence of vacuoles in axons and dendrites; these pathological features were associated to damaged mitochondria (40). Similar alterations were observed in mouse models carrying SOD1 mutations. Mitochondria are the source of cellular energy; they are also implicated in the intracellular calcium homeostasis, calcium-mediated excitotoxicity, and in the intrinsic apoptotic pathway (41). All these functions are affected in ALS and thus, mitochondria are being considered central stage in disease pathogenesis; in fact, ALS is currently considered as a secondary mitochondrialriopathy (42).

In the adrenal CC, mitochondria play a crucial role in the dissipation of the subplasmalemmal high calcium microdomains (HCMDs) that build up during cell stimulation; these are required to trigger fast exocytosis (43). Hence, if mitochondria are depolarized, the Ca^{2+} uptake into their

matrix is blocked; in this manner, the HCMD is not cleared up and the exocytotic response is potentiated (43). In the light of these relevant functions of mitochondria in CCs and the alterations undergone by brain mitochondria in ALS, we felt of interest to perform an extensive ultrastructural and functional analysis of mitochondria in CCs of the SOD1^{G93A} mouse model of ALS, at presymptomatic and symptomatic stages (44). In this study we found the following changes in CCs from SOD1^{G93A} mice with respect to WT mice (Fig. 4) (i) higher number of mitochondria with smaller size; (ii) accumulation of mutated SOD1 in mitochondria, cytoplasm and nuclei; (iii) formation of mutated SOD1 aggregates; (iv) increased production of free radicals; (v) decreased expression of the gene coding for OPA1; (vi) augmented size of mitochondrial cristae junctions; (vii) diffusion of cristae components and ions towards the intermembrane space; (viii) diffusion of big molecules and proteins such as hSOD1^{G93A} inside cristae; (ix) loss of mitochondrial membrane potential ($m\psi$) with deficiency in oxidative phosphorylation (OXPHOS). Of interest is the observation that several of these changes were present at pre-disease 2-month-old SOD1^{G93A} mice; as phenotypic symptoms appeared (at 3-months-old onwards), the pathological features accumulated and were more visible.

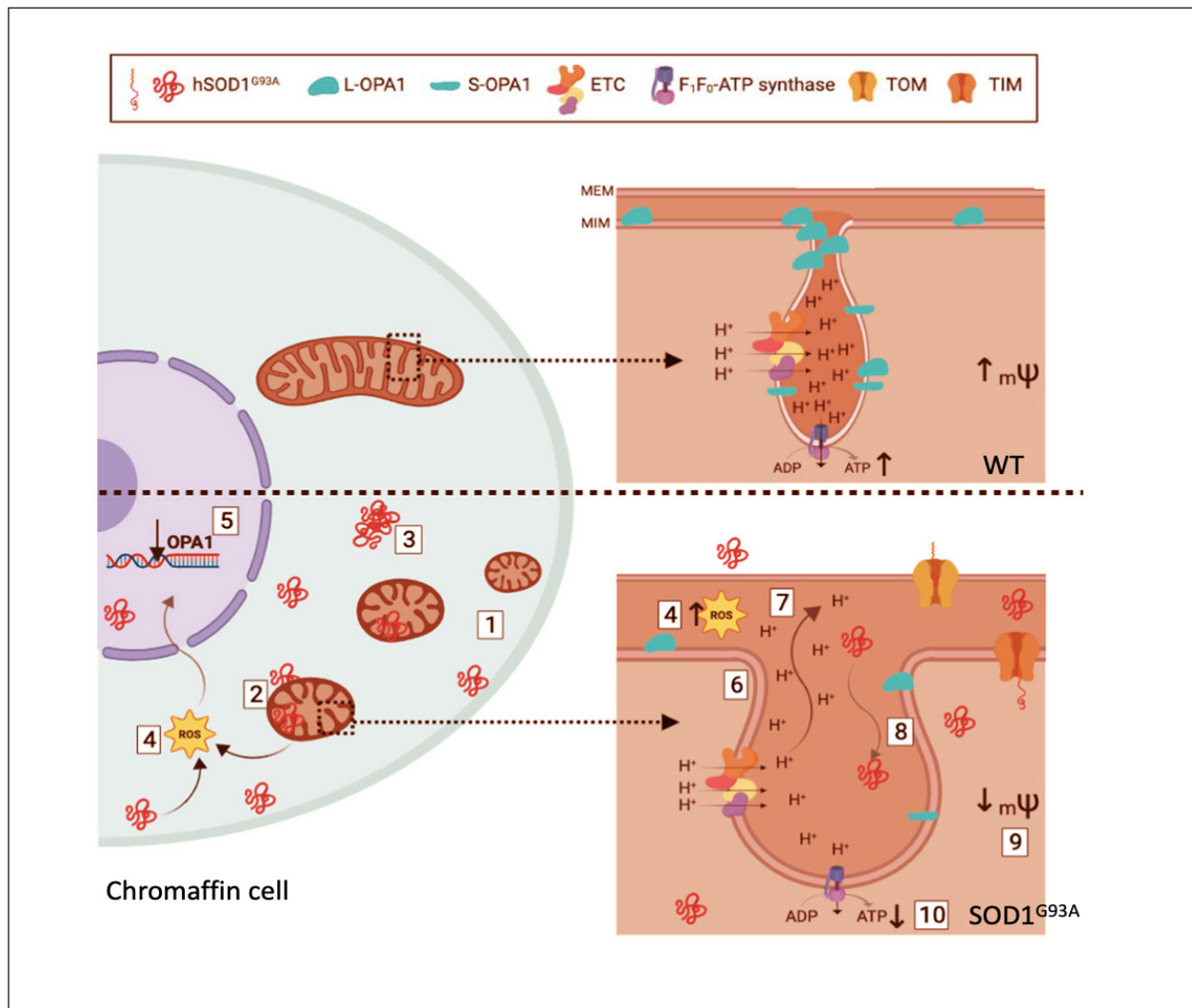


Figure 4. Schematic representation of mitochondrial defects observed in the chromaffin cell of a $SOD1^{G93A}$ mouse. The split-cell drawing represents our observations in the CC of WT mice (upper part) and the transgenic $SOD1^{G93A}$ mice (bottom). In the cytoplasm of WT CC, there is one healthy mitochondrion with an inset for one cristae magnification (right). In the cristae is depicted the location of the OPA1 protein, the complexes of the electronic transport chain (ETC) and F_1F_0 -ATP synthase. The optimal management of the cristae junction size allows the proton gradient and the maintenance of $m\Psi$. Otherwise, alterations observed in $SOD1^{G93A}$ mice are represented in the bottom part (see text for details). The deficiencies here present lead to impairment of the autonomic nervous system, with inability to overcome stressful events, defects in the bioenergetics profile and inefficient energy consumption. These alterations could be crucial for cell-specific and also patient survival, displaying novel pathological mechanisms and therapeutic targets to overcome ALS. (Adapted from Méndez-López et al., 2021).

PURINERGIC P2X7 RECEPTORS: A POTENTIAL NEW DRUGGABLE TARGET IN ALS

From a pathogenic perspective, ALS is being considered as a multifactorial and multisystem disorder. Multiple signaling pathways have been implicated in MN death. Thus, calcium dyshomeostasis and glutamate-dependent excitotoxicity, altered mitochondrial calcium handling and augmented oxidative stress have been implicated in disease pathogenesis. More recently, purinergic receptors P2X7 (P2X7Rs) are being explored as a druggable target linked to the neuroinflammatory state underlying ALS pathogenesis (45).

The P2X7R is a nonselective ligand-gated ion channel permeable to Na^+ , Ca^{2+} and K^+ ; this receptor plays a key role in neuroinflammation. Its activation by the high concentrations of ATP released by lesioned neurons results in the assembly of the NLRP3 inflammasome complex in microglia and the subsequent release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β (46).

The following observations support the view that P2X7Rs play a major role in ALS pathogenesis: (i) upregulation of P2X7Rs with disease progression in patients; (ii) in vitro challenging with ATP triggers an astrocyte neurotoxic behavior, resulting in MN death that is prevented by P2X7R blocker brilliant

blue G (BBG) (47); (iii) stimulation of P2X7Rs from microglia of SOD1^{G93A} mice lead to stimulation of NADPH oxidase 2 (NOX2) and kinase ERK1/2, with ROS overproduction (48); (iv) short stimulation of P2X7Rs activated autophagy and increased anti-inflammatory markers in microglia of SOD1^{G93A} mice, the so-called M2 microglia; in contrast, prolonged stimulation impairs autophagy, indicating a change to inflammatory M1 microglia (49). All these findings have generated the hypothesis that the blockade of P2X7Rs could mitigate neuroinflammation and hence, slow down ALS progression. Recently, we tested this hypothesis with the chronic treatment with the potent P2X7R blocker JNJ-47965567, of SOD1^{G93A} mice. This treatment delayed disease onset, reduced body weight loss, improved motor coordination and phenotypic score only in female mice; treatment did not affect lifespan (50).

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

From the literature and the experiments from our laboratories here reported it seems that the question on why MNs selectively die in ALS, remains unanswered. On the other hand, disease propagation from a CNS area through the CSF is a challenging hypothesis but with few data to support it. However, in spite that ALS is being considered as a MN disease, other cell types are also damaged. This is the case of CCs of the sympathoadrenal axis that in the SOD1^{G93A} mouse model of ALS, undergo several alterations in the kinetics of the exocytotic release of catecholamines that could be linked to distorted ultrastructural and functional changes of CC mitochondria; of relevance was the observation that several of the changes in mitochondrial structure and function, as well as on exocytosis, were already present at pre-disease stages. During the last few years, the P2X7R blockade as a strategy to slow disease progression, has been explored in various laboratories, including ours; we found that the blocker of P2X7Rs JNJ-47965567, chronically administered to SOD1^{G93A} mice, delayed disease onset, although this was only observed in females.

From a perspective point of view, it should be emphasized that unless disease pathogenesis is clarified, therapeutic targets to combat efficiently the fatal ALS will not be identified. One interesting approach relates to the fact several cell signaling pathways (calcium dyshomeostasis, mitochondrial damage, catecholamine release) seem to be linked to disease pathogenesis. Thus, we propose that drugs acting on three of those pathogenic pathways, if given in a combination to SOD1^{G93A} mice and/or other mouse models of ALS, should be more effective in delaying disease onset and/or in slowing down disease progression once the symptoms have commenced. Some of those pathways to be targeted with drugs could rely on glutamate excitotoxicity, oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, exocytosis and neuroinflammation, among several others.

BIBLIOGRAPHY

1. Rowland LP. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis-too soon to tell? *N Engl J Med.* 1994; 330(9): 636-637.
2. Cruz MP. Edaravone (Radicava): a novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *P T.* 2018; 43(1): 25-28.
3. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1986; 36(4): 511-517.
4. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993; 362(6415): 59-62.
5. Monk PN, Shaw PJ. ALS: life and death in a bad neighborhood. *Nat Med.* 2006; 12(8): 885-887.
6. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.
7. Lagier-Tourenne C, Cleveland DW. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43. *Cell.* 2009; 136(6): 1001-1004.
8. DeJesus-Hernández M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011; 72(2): 245-256.
9. Lutz C. Mouse models of ALS: Past, present and future. *Brain Res.* 2018; 1693(Pt A): 1- 10. 13.
10. Terro F, Lesort M, Viader F, Ludolph A, Hugon J. Antioxidant drugs block in vitro the neurotoxicity of CSF from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport.* 1996; 7(12): 1970-1972.
11. Iwasaki Y, Ikeda K, Shiojima T, Tagaya M, Kinoshita M. Amyotrophic lateral sclerosis cerebrospinal fluid is not toxic to cultured spinal motor neurons. *Neurol Res.* 1995; 17(5): 393-395.
12. Foran E, Trotti D. Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11(7): 1587-1602.
13. Yáñez M, Galán L, Matías-Guiu J et al. CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients produces glutamate independent death of rat motor brain cortical neurons: protection by resveratrol but not riluzole. *Brain Res.* 2011; 1423: 77-86.
14. Yáñez M, Matías-Guiu J, Arranz-Tagarro JA et al. The neuroprotection exerted by memantine, minocycline and lithium, against neurotoxicity of CSF from patients with amyotrophic lateral sclerosis, is antagonized by riluzole. *Neurodegener Dis.* 2014; 13(2-3): 171-179.
15. Galán L, Matías-Guiu J, Matías-Guiu JA et al. Cerebrospinal fluid cytotoxicity does not affect survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136(3): 212-216.
16. Gómez-Pinedo U, Galán L, Yáñez M et al. Histological changes in the rat brain and spinal cord following prolonged intracerebroventricular infusion of cerebrospinal fluid from amyotrophic lateral sclerosis patients are similar to those caused by the disease. *Neurologia (Engl Ed).* 2018; 33(4): 211-223.

16. Ruffoli R, Biagioni F, Busceti CL et al. Neurons other than motor neurons in motor neuron disease. *Histol Histopathol.* 2017; 32(11): 1115-1123.
17. Pansarasa O, Rossi D, Berardinelli A, Cereda C. Amyotrophic lateral sclerosis and skeletal muscle: an update. *Mol Neurobiol.* 2014; 49(2): 984-990.
18. Lino MM, Schneider C, Caroni P. Accumulation of SOD1 mutants in postnatal motoneurons does not cause motoneuron pathology or motoneuron disease. *J Neurosci.* 2002; 22(12): 4825-4832.
19. Gong YH, Parsadanian AS, Andreeva A, Snider WD, Elliott JL. Restricted expression of G86R Cu/Zn superoxide dismutase in astrocytes results in astrogliosis but does not cause motoneuron degeneration. *J Neurosci.* 2000; 20(2): 660-665.
20. Van Es MA, Goedee HS, Westeneng HJ, Nijboer TCW, van den Berg LH. Is it accurate to classify ALS as a neuromuscular disorder? *Expert Rev Neurother.* 2020; 20(9): 895-906.
21. Fischer LR, Culver DG, Tennant P et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Exp Neurol.* 2004; 185(2): 232-240.
22. Eisen A, Weber M. The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2001; 24(4): 564-573.
23. Tsitkanou S, Della Gatta PA, Russell AP. Skeletal muscle satellite cells, mitochondria, and microRNAs: their involvement in the pathogenesis of ALS. *Front Physiol.* 2016; 7: 403.
24. De Diego AMG, García AG. Altered exocytosis in chromaffin cells from mouse models of neurodegenerative diseases. *Acta Physiol (Oxf).* 2018; 224(2): e13090.
25. Chida K, Sakamaki S, Takasu T. Alteration in autonomic function and cardiovascular regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1989; 236(3): 127-130.
26. Baltadzhieva R, Gurevich T, Korczyn AD. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(5): 487-493.
27. Kandinov B, Korczyn AD, Rabinowitz R, Neffussy B, Drory VE. Autonomic impairment in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Auton Neurosci.* 2011; 159(1-2): 84-89.
28. Ziegler MG, Brooks BR, Lake CR, Wood JH, Enna SJ. Norepinephrine and gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1980; 30(1): 98-101.
29. Kandinov B, Grigoriadis NC, Touloumi O et al. Immunohistochemical analysis of sympathetic involvement in the SOD1-G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14(5-6): 424-433.
30. Sachs C, Conradi S, Kaijser L. Autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis: a study of cardiovascular responses. *Acta Neurol Scand.* 1985; 71(5): 373-378.
31. Marin B, Desport JC, Kajeu P et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(6): 628-634.
32. González de Aguilar JL, Gordon JW, Rene F et al. A mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis expressing a mutant superoxide dismutase 1 shows evidence of disordered transport in the vasopressin hypothalamo-neurohypophyseal axis. *Eur J Neurosci.* 1999; 11(12): 4179-4187.
33. De Diego AM, Lorrio S, Calvo-Gallardo E, García AG. Smaller quantal size and faster kinetics of single exocytotic events in chromaffin cells from the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 428(4): 482-486.
34. Mackenzie KD, Duffield MD, Peiris H et al. Huntingtin-associated protein 1 regulates exocytosis, vesicle docking, readily releasable pool size and fusion pore stability in mouse chromaffin cells. *J Physiol.* 2014; 592(7): 1505-1518.
35. Calvo-Gallardo E, Pascual R de, Fernández-Morales JC et al. Depressed excitability and ion currents linked to slow exocytotic fusion pore in chromaffin cells of the SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015; 308(1): C1-19.
36. Martínez-Ramírez C, Baraibar AM, Nanclares C et al. Altered excitability and exocytosis in chromaffin cells from the R6/1 mouse model of Huntington's disease is linked to overexpression of mutated huntingtin. *J Neurochem.* 2018; 147(4): 454-476.
37. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch.* 1981; 391(2): 85-100.
38. Wightman RM, Jankowski JA, Kennedy RT et al. Temporally resolved catecholamine spikes correspond to single vesicle release from individual chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88(23): 10754-10758.
39. Hirano A, Donnenfeld H, Sasaki S, Nakano I. Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1984; 43(5): 461-470.
40. Duchon MR. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J Physiol.* 2000; 529(Pt1): 57-68.
41. Martin LJ. Mitochondriopathy in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65(12): 1103-1110.
42. Montero M, Alonso MT, Carnicero E et al. Chromaffin-cell stimulation triggers fast millimolar mitochondrial Ca²⁺ transients that modulate secretion. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(2): 57-61.
43. Méndez-López I, Sancho-Bielsa FJ, Engel T, García AG, Padín JF. Progressive mitochondrial sod1(g93a) accumulation causes severe structural, metabolic and functional aberrations through opa1 down-regulation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15): 8194

44. Ruiz-Ruiz C, Calzaferri F, García AG. P2X7 Receptor antagonism as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 93.
45. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016; 139(Suppl 2): 136-153.
46. Gandelman M, Levy M, Cassina P, Barbeito L, Beckman JS. P2X7 receptor-induced death of motor neurons by a peroxynitrite/FAS-dependent pathway. *J Neurochem.* 2013; 126(3): 382-388.
47. Apolloni S, Parisi C, Pesaresi MG et al. The NADPH oxidase pathway is dysregulated by the P2X7 receptor in the SOD1-G93A microglia model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Immunol.* 2013; 190(10): 5187-5195.
48. Fabbriozio P, Amadio S, Apolloni S, Volonte C. P2X7 receptor activation modulates autophagy in sod1-g93a mouse microglia. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 249.
49. Ruiz-Ruiz C, García-Magro N, Negredo P et al. Chronic administration of P2X7 receptor antagonist JNJ-47965567 delays disease onset and progression, and improves motor performance in ALS SOD1(G93A) female mice. *Dis Model Mech.* 2020; 13(10).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

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

If you want to quote our article:

Fernández A, Gandía L, García AG. Amyotrophic lateral sclerosis is not only a motor neuron disease: impact of the sympathoadrenal axis. *An RANM.* 2022;139(01): 78–87. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev06

LINFOMA DE HODGKIN (LH). HISTORIA DE UN ÉXITO A LO LARGO DE 50 AÑOS

HODGKIN LYMPHOMA (HL) A SUCCESS STORY OVER 50 YEARS

José María Fernández-Rañada de la Gándara

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

Palabras clave:

Linfoma de Hodgkin;
Quimioterapia
combinada;
Terapia adaptada;
Tratamientos
innovativos.

Keywords:

Hodgkin Lymphoma;
Combination
chemotherapy;
Adapted therapy;
Innovative
treatments.

Resumen

El linfoma de Hodgkin (LH) es un linfoma de origen B poco frecuente, que supone aproximadamente el 10% del total de los linfomas. El LH se compone de dos entidades distintas: por un lado, el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) constituido por las formas histológicas de predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y por el otro el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN). Durante los 50 últimos años, se pasó de la terapia monovalente con probabilidad de supervivencia 5-10% a los 5 años, a la quimioterapia combinada, y a un desarrollo terapéutico caracterizado por el intento de adaptar el tratamiento a una menor toxicidad manteniendo una alta probabilidad de cura aún en casos avanzados. Desde hace cerca de una centuria se observó el papel curativo de la radioterapia en pacientes con Hodgkin localizado. Recientemente, se han obtenido nuevos agentes como el brentuximab y anticuerpos PD1 que han mostrado su eficiencia en casos recidivantes y está siendo estudiada su incorporación a primera línea.

Así mismo, se comenta el papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia de rescate en primera recaída o casos refractarios y la función del trasplante alogénico y del empleo de terapia de células T con receptor de Antígeno quimérico anti-CD30 en el linfoma de Hodgkin refractario o recidivante.

Abstract

Hodgkin Lymphoma (HL) is a rare B-origin lymphoma that accounts for approximately 10% of all lymphomas. HL is made up of two different entities: on the one hand, the Classical Hodgkin Lymphoma (CHL), consisting of the histological forms of predominantly lymphocytic, nodular sclerosis, mixed cellularity and lymphocytic depletion and, on the other, the Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). During the last 50 years, we have seen a move from a monovalent therapy - with a 5-10% survival probability at 5 years - to a combination chemotherapy and a therapeutic approach aimed at reducing the treatment toxicity while maintaining a high probability of cure even in advanced cases. The curative role of radiotherapy in patients with localized Hodgkin's lymphomas has been observed for about a century. New agents such as Brentuximab and PD-1 antibodies have recently proven to be efficient in recurrent cases and their incorporation to the first line is being studied.

Likewise, the role of autologous haematopoietic stem cell transplantation after salvage chemotherapy in first relapse and the role of allogeneic transplantation and the use of anti-CD30 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma are discussed.

INTRODUCCIÓN

El LH, antiguamente denominado enfermedad de Hodgkin, fue descrito por este autor en el primer tercio del XIX y su histología fue caracterizada también al final de esa centuria por Reed y Stenberg. El diagnóstico como ocurre en todos los linfomas debe

de realizarse por biopsia ganglionar, siendo imprescindible la obtención de una muestra adecuada. En ausencia de adenopatías superficiales, hoy puede recurrirse evitando la cirugía mayor a la biopsia dirigida por técnicas de imagen. En este sentido, el PET-TAC ofrece ventaja, no solo sirve para afinar el estadiaje, modificando en algunos casos el logrado históricamente con TAC, sino que también permite

Autor para la correspondencia

José María Fernández-Rañada de la Gándara
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmranada@yahoo.es

la biopsia en áreas de mayor actividad metabólica. De esta manera, es más fácil asegurar el diagnóstico y no encontrarnos con un área de necrosis o fibrosis que si bien pueden ocurrir en cualquier linfoma, estos hallazgos son más comunes en el linfoma de Hodgkin. No es fiable la punción-aspiración. A lo largo del siglo XX se perfiló la clasificación histológica, distinguiéndose el LH clásico (LHC) con sus distintas formas: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. Por otro lado, se individualizó el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN). Así mismo, quedó claro el origen B folicular de las células de Stenberg y se conoció la alta expresión de PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células de Reed-Stenberg que protegen de la linfotoxicidad T.

Con fines de estadiaje junto a la historia clínica, el examen físico, los valores hematológicos, la velocidad de sedimentación, las pruebas de coagulación, el examen de la función renal y hepática, y la serología viral incluyendo hepatitis, HIV, EBV, si es factible extirpación ganglionar para biopsia y en casos seleccionados en ausencia de linfadenopatía periférica biopsia con aguja gruesa. El PET-TAC es la técnica de imagen imprescindible dado que puede modificar el estadio obtenido con el TAC histórico. Así mismo, dada su sensibilidad y especificidad que oscila del 88 al 100%, el PET-TAC ha sustituido en la mayoría de los casos a la biopsia de la médula ósea, que solamente se practica actualmente en algunos pacientes de edad que presentan citopenias de origen supuestamente central.

En cuanto al diagnóstico diferencial se refiere, para lo que debe recurrirse a un patólogo hemoexperto, hay que tener en cuenta algunas viriasis y distintos tipos de linfoma tales como, el linfoma B inclasificable con signos intermedios entre el LH clásico y el linfoma difuso B de células grandes, el linfoma difuso B de célula grande EBV+ no especificado, el linfoma anaplástico de célula grande, el linfoma T periférico con células Hodgkin similares y otras entidades como la úlcera mucocutánea EBV+ y los trastornos linfoproliferativos B polimórficos asociados en el contexto de inmunodeficiencia (1).

El LH (2) tiene una curva de incidencia bimodal, con aumento claro en adultos jóvenes entre 15-35 años y un segundo pico tras los 50 años de edad. El LH no es un tumor común y supone aproximadamente el 10% del conjunto de los linfomas. Desde el punto de vista clínico, la manifestación más común es la linfadenopatía localizada o diseminada, sobre todo supradiafragmática y con frecuente afectación del mediastino, más común en mujeres jóvenes con formas histológicas de esclerosis nodular. Por el contrario, los pacientes de más de 50 años, suelen presentar enfermedad extensa con ausencia de linfadenopatía periférica. Los pacientes pueden mostrar fiebre irregular, sudoración nocturna y pérdida de peso. Según la ausencia o presencia de estos datos clínicos, los enfermos son clasificados en A o B. El prurito aunque llamativo en ocasiones no se considera un criterio para discernir entre casos A o B. El LHPLN tiene ciertas características propias. No se visualizan células de Reed-Stenberg y si se observan

células grandes con núcleo lobulado conocidas como linfocitos grandes. A diferencia del LHC, estas células son CD20+ y habitualmente CD30 negativas. Generalmente, el LHPLN se observa más frecuentemente en hombres mayores de 50 años, con linfadenopatía cervical, ausencia de afectación mediastínica y curso indolente asemejándose evolutivamente a los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad y con propensión a recaídas tardías. La clasificación clínica internacionalmente aceptada para el LH fue emitida en la reunión de Ann Arbor con pequeñas modificaciones ulteriores, distinguiéndose 4 estadios, a su vez subclasificados en A o B dependiendo de la ausencia o presencia de síntomas sistémicos.

La causa del LH es desconocida. Se han descrito casos familiares, siendo mayor la probabilidad de padecer la enfermedad en hermanos y fundamentalmente en gemelos idénticos. Asimismo, se ha señalado el papel del virus Epstein Barr en la etiopatogénesis del LH. Se ha encontrado el genoma de este virus en tejido de pacientes con LH. También está bien documentada la relación entre inmunosupresión y desarrollo de LH, sobre todo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los factores pronósticos para el LH avanzado han sido estudiados exhaustivamente, admitiéndose internacionalmente la clasificación emitida en 1998. Esta clasificación contempla 7 factores pronósticos independientes (3), presentes en el momento del diagnóstico (Tabla 1). Estos factores son: Sexo masculino, edad ≥ 45 años, estadio IV, Hb < 10.5 g/dl, Albúmina < 4 g/dl, leucocitos ($\geq 15.000/mm^3$), linfopenia ($< 600/mm^3$ y/o 8% del total). La supervivencia libre de progresión a 5 años oscila desde el 84% para los pacientes que no presentan ningún factor, al 42% de los que presentan 5 o más factores. El volumen del tumor basándose en la medida del mismo, siempre se ha valorado como factor pronóstico en el LH. Recientemente está siendo estudiada la importancia pronóstica del volumen tumoral metabólico, que a día de hoy no constituye una práctica clínica dada la ausencia de un método de medida estándar.

Los progresos desde el punto de vista terapéutico pueden calificarse de magníficos para el LH. Desde hace cerca de una centuria se conoce la capacidad curativa de la radioterapia en casos localizados. La quimioterapia monovalente con drogas como mostaza nitrogenada, ciclofosfamida o vinblastina fue introducida posteriormente y sus resultados fueron muy pobres con supervivencia de 5-10% a los 5 años. La quimioterapia combinada fue aplicada a partir de 1970 aproximadamente con la pauta MOPP (4, 5) que constituyó el prólogo del desarrollo de todos los avances conseguidos con la quimioterapia de combinación, básicamente con ABVD (6) y BEACOPP (7,8). Más recientemente se ha luchado por mantener o mejorar los resultados terapéuticos, intentando reducir la toxicidad del tratamiento. También hoy en día forman parte del armamentario terapéutico, algunos procedimientos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, nuevas drogas y recientemente ensayos terapéuticos con los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos CD30+ (LT-RAQ).

Tabla 1.- LH avanzado: Pronóstico (IPS)
LH avanzado: Pronóstico (IPS)
Sexo masculino
≥45 años
Estadio IV
Hb <10.5 g/dL
Albúmina < 4 g/dL
Leucocitos (≥15.000/mm ³)
Linfopenia
(<600/mm ³ y/o 8% del total)

DESARROLLO TERAPÉUTICO. EVOLUCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

El objetivo actualmente del tratamiento del LH es lograr la máxima eficacia con una menor toxicidad. Es factible actualmente la curación en más del 80% de los pacientes. En la Tabla 2 se observan los esquemas quimioterapéuticos que han sido más utilizados hasta fecha reciente.

El nacimiento de la quimioterapia combinada comenzó con el régimen MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona). Con esta pauta se conseguían cerca del 80% de remisiones completas y una supervivencia libre de enfermedad a 10 años aproximadamente del 50% (5). Con el curso del tiempo este régimen terapéutico se abandonó debido a su toxicidad, básicamente infertilidad y propensión a mielodisplasia y leucemia mieloide aguda secundaria.

Por ello, la pauta MOPP fue sustituida paulatinamente a partir de finales de la década de los 70 en el siglo pasado por la quimioterapia combinada ABVD (6) (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) que obtenía resultados similares, con una menor toxicidad. La tasa de infertilidad con ABVD y leucemia secundaria es extremadamente baja, dada la ausencia de agentes alquilantes en la combinación. Sin embargo, el perfil tóxico es distinto, emergiendo la toxicidad pulmonar por bleomicina y la miocardiopatía por adriamicina. Otros intentos posteriores con quimioterapia alternante MOPP/ ABVD o COPP/ ABVD no mejoraron los resultados obtenidos.

Hace aproximadamente 25 años el grupo alemán para el estudio del LH, desarrolló un nuevo esquema terapéutico denominado BEACOPP (8) (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) con el que se obtuvo la remisión completa en más del 90% de los

pacientes. Asimismo, este grupo desarrolló una variante con intensificación de las dosis de algunos de los fármacos empleados en el BEACOPP basal, el llamado BEACOPP escalado, cuyo papel en el tratamiento actual del LH comentaremos posteriormente. En síntesis, este esquema consigue en pacientes con LH avanzado un muy alto porcentaje de remisiones completas duraderas, a costa de una mayor toxicidad, tanto intensa mielodepresión con necesidad de hemoterapia sustitutiva, y mayor inmunosupresión con incremento de la susceptibilidad a la infección. Asimismo, se observó claramente, un aumento en la incidencia de leucemia aguda secundaria. La pregunta lógica ha sido ¿cuál es la mejor pauta para el tratamiento de primera línea ABVD o BEACOPP escalado en el LH avanzado?. Algunas comparaciones efectuadas entre ABVD y BEACOPP escalado señalan un beneficio en la supervivencia libre de progresión para este último esquema, no existiendo diferencias estadísticas en la supervivencia global, dadas las posibilidades de rescate con otras quimioterapias seguidas de autotrasplante y la emergencia de nuevos fármacos. El papel de ambas pautas de tratamiento ha obtenido una mayor clarificación con el empleo de las estrategias adaptadas a la respuesta.

Más recientemente ha sido modificada la pauta ABVD con la sustitución de bleomicina por brentuximab (A+AVD). Este esquema combina el brentuximab que es un monoclonal anti CD30 ligado a la monometil auristatina E con adriamicina, vinblastina y dacarbazina (9). No ha existido una ventaja notable de este programa terapéutico frente al ABVD. La toxicidad pulmonar de la pauta ABVD ha sido sustituida por la génesis de neuropatía periférica y neutropenias febriles, más comúnmente observadas con A+AVD. Actualmente ha sido introducido el nivolumab (10) y también se han publicado resultados preliminares del brentuximab vedotina en combinación con nivolumab (11).

Tabla 2.- Régimenes de quimioterapia para LH			
MOPP	Mecloretamina 6 g/m ² IV	Días 1 y 8	Ciclos de 28 días
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Días 1 y 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Días 1-14	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14 (ciclos 1 y 4)	
COPP	Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV	Días 1 y 8	Ciclos de 28 días
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Días 1 y 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Días 1-10	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14	
ABVD	Adriamicina 25 mg/m ² IV	Días 1 y 15	Ciclos de 28 días
	Bleomicina 10 units/m ² IV		
	Vinblastina 6 mg/m ² IV		
	Dacarbazina 375 mg/m ² IV		
BEACOPP _e	Bleomicina 10 units/m ² IV	Día 8	Ciclos de 21 días
	Etoposido 200 mg/m ² IV	Día 1-3	
	Adriamicina 35 mg/m ² IV	Día 1	
	Ciclofosfamida 1250 mg/m ² IV	Día 1	
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Día 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Día 1-7	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14	
A + AVD	Brentuximab vedotina 1.2 mg/kg IV	Días 1 y 15	Ciclos de 28 días
	Adriamicina 25 mg/m ² IV		
	Vinblastina 6 mg/m ² IV		
	Dacarbazina 375 mg/m ² IV		

ADAPTACIÓN DEL TRATAMIENTO AL ESTADÍO Y FACTORES PRONÓSTICOS

La elección de la terapia apropiada es fundamental para conseguir el objetivo prioritario de máxima eficacia, con mínima toxicidad. Para ello se debe tener presente la histología, el estadio clínico, la presencia/ausencia de síntomas constitucionales, existencia de enfermedad voluminosa y el número de factores pronósticos adversos en el momento del diagnóstico.

Es decisivo en la actualidad el PET-TAC precoz tras 2 ciclos de tratamiento que puede indicar una intensificación del mismo o una desescalada.

El PET-TAC precoz es predictivo de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en pacientes con LH.

Vamos a considerar las distintas situaciones clínicas que pueden ocurrir y el tratamiento adecuado en cada uno de los casos.

Tabla 3.- LH localizado (estadio I-II): Pronóstico	
Favorable	
Desfavorable	
GHSG Masa mediastínica voluminosa ↑ VSG >50 mm/h: estadios A >30 mm/h: estadios B ≥ 3 áreas ganglionares afectas Afectación extranodal	EORTC Masa mediastínica voluminosa ↑ VSG >50 mm/h: estadios A >30 mm/h: estadios B ≥ 4 áreas ganglionares afectas Edad ≥50 años
GHSG: los estadios IIB con masa mediastínica voluminosa o enfermedad extranodal son considerados estadios avanzados.	

LH localizado (estadio I-II)

Dentro de los casos localizados existen pacientes con pronóstico favorable y desfavorable. En la Tabla 3 se exponen los criterios más comúnmente aceptados. Según el grupo alemán los factores desfavorables son la masa mediastínica voluminosa, la elevación de la velocidad de sedimentación, la presencia de 3 o más áreas ganglionares o la afectación extraganglionar. Para este grupo los estadios II-B con masa mediastínica voluminosa o enfermedad extraganglionar son considerados estadios avanzados. Según la EORTC los signos desfavorables son masa mediastínica voluminosa, elevación de la velocidad de sedimentación, 4 o más áreas ganglionares afectas y edad superior a 50 años.

En el LH localizado hay acuerdo generalizado a favor de un tratamiento combinado, ya que la asociación de la radioterapia a la quimioterapia mejora la supervivencia libre de enfermedad y en algunos casos la supervivencia global (12, 13). Hoy en día se acepta reducir el número de ciclos de quimioterapia y la extensión y dosis de la radioterapia en el tratamiento combinado sin modificación de los resultados clínicos, tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global y mejorando claramente la toxicidad.

En el estudio GHSG HD10 para el LH estadio localizado favorable con la inclusión de 1.370 pacientes y una media de seguimiento de 8 años se concluyó que la administración de 2 ciclos de ABVD y 20 Gy de radioterapia en campo afecto, producía similares resultados y menor toxicidad que otras pautas más agresivas con 4 ciclos de ABVD y 30 Gy en campo afecto (14).

Según los datos del estudio GHSG HD11 para LH localizado desfavorable (15), con 1.395 pacientes y 9 años de seguimiento, se mostró como mejor

tratamiento la administración de 4 ciclos ABVD + 30 Gy en campo afecto. La reducción de la dosis de radioterapia producía una menor supervivencia libre de progresión y la aplicación de BEACOPP basal en lugar de ABVD resultaba más tóxica. En el estudio posterior (16) GHSG HD14 para LH localizado desfavorable con 1.528 pacientes y 7 años de seguimiento comparando 4 ciclos ABVD + 30 Gy en campo afecto frente a 2 BEACOPP escalados + 2 ABVD + 30 Gy (2+2) en campo afecto, se concluyó que el 2 + 2 ofrecía a 5 años una mejor supervivencia libre de progresión, aunque igual supervivencia global, siendo mayor la toxicidad aguda (mielodepresión e inmunosupresión) y no existiendo diferencias en la incidencia de neoplasias secundarias, ni en la infertilidad, ni en la mortalidad.

Más modernamente se han efectuado varios estudios del tratamiento del LH localizado adaptado a la respuesta por diversos grupos: EORTC, UK-RAPID, GHSG que analizaremos de manera sintética (17,18, 19).

En los ensayos realizados por la EORTC con un número de pacientes importante y mediana de seguimiento cercana a los 5 años, se observa una mejor supervivencia libre de progresión con el esquema ABVD y radioterapia 30 Gy en campo afecto, especialmente en el LH localizado favorable. No se pudo demostrar la no inferioridad de la rama sin radioterapia. En el LH localizado sometido a tratamiento adaptado al PET, se obtuvo la mayor supervivencia libre de progresión utilizando BEACOPP escalado + radioterapia 30 Gy en campo afecto.

En los resultados del estudio realizado por UK-RAPID para LH localizado sometido a tratamiento adaptado PET-3 negativo no se demostró la no inferioridad de la rama sin radioterapia (20).

En el ensayo GHSG HD16 (21) para LH localizado favorable PET-2 negativo demostró para un gran número de pacientes el hecho de que la radioterapia no se puede omitir sin una pérdida relevante de control tumoral.

En el estudio GHSG HD17 (22) para LH localizado desfavorable PET-4 negativo se observó la no inferioridad de 2 BEACOPP + 2 ABVD sin radioterapia si PET-4 negativo siendo la supervivencia global similar a la población normal y convirtiéndose para este grupo 2+ 2 guiado por PET en el nuevo estándar para LH localizado desfavorable. Con respecto a los datos del mismo grupo para LH desfavorable según PET-4 y teniendo en cuenta la escala de Deauville solo el DS4 tiene un impacto pronóstico.

En síntesis (23), a la luz de los datos actuales, se puede resumir la terapia para el LH localizado favorable y desfavorable tal como se observa en la Tabla 4 y el tratamiento podría consistir en 2 cursos ABVD y 20 Gy en campo afecto. Otra opción terapéutica PET guiada en el LH localizado podría ser si el PET-2 es positivo escalar a BEACOPP y administrar 30 Gy de radioterapia en campo afecto.

En casos de LH localizado desfavorable la terapia podría consistir en 4 cursos ABVD y 30 Gy de radioterapia en campo afecto o bien opcionalmente 2 ciclos de ABVD y 2 ciclos de BEACOPP sin radioterapia en caso de PET-4 negativo.

LH avanzado

Independientemente del estadio clínico se debe tener en cuenta el índice pronóstico internacional, tal y como ha sido enunciado previamente. El curso del tiempo mostró que la pauta ABVD es más eficaz y menos tóxica que el MOPP (Tabla 5).

En el estudio GHSG HD15 se demostró que 6 cursos de BEACOPP escalado fueron superiores a 8, con mejor supervivencia global a 5 años y una supervivencia libre de progresión no inferior, y con menor mortalidad y reducción de la incidencia de leucemia aguda mieloide secundaria.

Se han analizado varias comparaciones en LH avanzado entre ABVD y BEACOPP. La mortalidad por linfoma fue ligeramente superior con ABVD en LH avanzado, siendo inferior la toxicidad. En cambio la mortalidad con el régimen BEACOPP fue inferior por LH y mayor por razones tóxicas, incluyendo mielodisplasia y leucemia aguda mieloide. La práctica de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) fue mayor, prácticamente el doble en los enfermos tratados con el régimen ABVD que en los sometidos a terapia con el BEACOPP (24,25, 26).

El estudio ECHELON 1 comparó en LH estadio III-IV la pauta ABVD frente a BV-AVD. Los resultados clínicos en cuanto a la supervivencia libre de progresión a 5 años fueron algo mejores con BV-AVD y fue

Tabla 4.- LH localizado: nuestra práctica actual

Favorable	
ABVD x 2 + radioterapia local 20 Gy	
Opción PET guiada:	Si PET2+: escalar a BEACOPPesc x 2 y radioterapia local 30 Gy
Desfavorable	
4 ciclos ABVD + Radioterapia local 30Gy	
"2+2" sin Radioterapia si PET4-	
Según PET2 tras ABVD:	Si PET2+ (DS 4-5): escalar a BEACOPPesc x 2 y Radioterapia local 30Gy Si PET2- y se pretende omitir RT: aplicar ABVD x 4 adicionales

distinta la toxicidad. Se observó mayor neuropatía periférica y neutropenia febril mitigada por la aplicación de G-CSF con la pauta BV-AVD y mayor toxicidad pulmonar con el clásico ABVD (27).

Se han realizado varios ensayos de terapia adaptada según PET en LH avanzado: Bien con delección de drogas, bien con reducción de ciclos o alternativamente disminuyendo la intensidad del esquema terapéutico.

El ensayo RATHL en LH avanzado contempla el tratamiento inicial con ABVD y tras PET negativo a los 2 ciclos, aleatorización entre 4 ABVD o bien 4 AVD con delección de la bleomicina. Tanto la supervivencia global, como la supervivencia libre de progresión a 3 años fueron similares (28).

Los datos del estudio LYSA-ALHL en 2011 en LH avanzado mostraron la posibilidad tras un tratamiento inicial con BEACOPP escalado, de reducir el número de ciclos en caso de negatividad del PET precoz. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue similar (29).

En el estudio GHSG HD18 para LH avanzado se examinó el BEACOPP escalado, 2 ciclos en un total

de 2.101 pacientes entre 18 y 60 años obrando a continuación según la positividad o negatividad del PET. Los PET positivos fueron tratados o bien con 6 ciclos de BEACOPP escalado o bien este mismo esquema con rituximab. Por otro lado, los PET negativos fueron sometidos a 4 ciclos de BEACOPP escalado (total 6) o bien solo a 2 más (total 4). Los resultados mostraron que con un PET-2 negativo se podía reducir a un total de 4 BEACOPP escalados sin perder eficacia (30,31). Fue intrascendente la aplicación del rituximab.

El resumen se muestra en la Tabla 6. En el LH avanzado el ABVD es el tratamiento electivo para los casos de bajo riesgo. Si el PET-2 es negativo se puede aplicar 4 ciclos más omitiendo la bleomicina. En caso de PET-2 positivo ascender a BEACOPP escalado administrando 4 ciclos. En casos de alto riesgo, definidos por estadio IV e IPSS alto en pacientes con menos de 60 años, se propone BEACOPP escalado y adaptación según PET-2, desescalando a ABVD administrando 4 ciclos o a BEACOPP escalado en total 4 ciclos. Si el PET-2 es positivo, se recomienda continuar con BEACOPP hasta 6 ciclos en total. Se aplicaría radioterapia a las lesiones residuales PET positivas después de la quimioterapia.

Tabla 5.- Tratamiento de LH avanzado

ABVD: más eficaz y menos tóxico que MOPP

BEACOPPesc x 8: A 10 años mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión que COPP/ABVD con mayor toxicidad hematológica e infecciosa, mayor incidencia de Síndrome mielodisplásico/Leucemia aguda mieloide secundaria

BEACOPP escalado x 6: superior a BEACOPP escalado x 8
Mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión no inferior

Tabla 6.- LH avanzado, nuestra práctica actual

Bajo riesgo: ABVD

Si PET2-: 4 ciclos AVD

Si PET2+: Administrar BEACOPPesc x 4

Alto riesgo (est IV, IPS alto) < 60 años: BEACOPPesc

Si PET2-: Desescalar a ABVD x 4 o a BEACOPPesc x 2 (4 total)

Si PET2+: continuar BEACOPPesc (6 total)

Radioterapia solo si lesión residual PET + tras quimioterapia

LH refractario o en recaída (LH R/R)

Cerca de un 10% de los pacientes no obtiene la remisión completa con el tratamiento de 1ª línea y entre un 10 y un 30% pueden sufrir una recaída. La mitad de los pacientes aproximadamente tienen la recaída en el primer año tras la terapia.

Como tratamiento de 2ª línea en el LHR/R la elección consiste en el empleo de una pauta de quimioterapia y en caso de quimiosensibilidad aplicación de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Es crítica en cuanto a la obtención de los resultados clínicos óptimos, la consecución de una remisión completa metabólica. A la quimioterapia de rescate puede añadirse el brentuximab, que es capaz de incrementar hasta en un 20% el número de remisiones completas metabólicas obtenidas y por tanto hacer propicio el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en un mayor número de pacientes. Los mejores resultados se obtienen cuando la recaída es tardía y el PET-2 es negativo, tras la aplicación de la terapia de rescate. En este caso, la probabilidad de curación ofrecida por el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos oscila entre el 50 y el 75%. La comparación entre quimioterapia de rescate y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, ofreció ventaja a este último procedimiento en lo que se refiere al periodo de tiempo libre de tratamiento, pero no en cuanto a la supervivencia global (32,33, 34,35, 36).

Una excepción bien reconocida es la recaída tardía, localizada y asintomática, en cuyo caso la aplicación de quimioterapia de rescate y la radioterapia local obtienen una posibilidad de curación

cercana al 50%, no siendo necesaria la práctica del trasplante autólogo.

Diversas quimioterapias han sido empleadas como tratamiento de rescate. Las pautas de tratamiento, con frecuencia incluyen platino, arabinosido de citosina, dexametasona y eventualmente otras drogas como etopósido, gemcitabina y vinorelbina. Entre ellas estos esquemas responden a los acrónimos de DHAP, ICE, ESHAP, GVD, y otros. No está demostrada la superioridad de una de ellas en concreto y cada equipo suele aplicar la que han utilizado más comúnmente, teniendo en cuenta la experiencia de cada grupo con el empleo de una pauta, incluyendo una colecta adecuada de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo, en nuestro caso el esquema ESHAP. Habitualmente, se aplican 2 o 3 ciclos de quimioterapia de rescate y se efectúa un PET-TAC para tratar de documentar la respuesta metabólica completa. En caso de respuesta completa o parcial muy buena, lo que denota una exquisita quimiosensibilidad, se procede a la colecta de progenitores hematopoyéticos con el empleo de CSF-G. En raros casos, es necesario la utilización de plerixafor. Como terapia de acondicionamiento los regímenes más utilizados son BEAC (BCNU, etopósido, arabinosido de citosina, ciclofosfamida), BEAM (BCNU, etopósido, arabinosido de citosina y melfalan) y CBV (ciclofosfamida, BCNU, etopósido). Los casos con ausencia de quimiosensibilidad no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, sino que son susceptibles de tratamientos alternativos como otras quimioterapias de rescate y recientemente a terapias más innovativas. En la Tabla 7 se resumen algunos de los datos comentados en el manejo de los casos de LH R/R.

Tabla 7.- LH refractariedad/recaída (2ª línea)

El 5-10% de los pacientes no alcanzan la remisión completa y el 10-30% sufren una recaída. El 50% de las recaídas ocurren en los 12 primeros meses

El tratamiento de elección consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, si existe remisión completa metabólica

Acondicionamiento más empleados: BEAC, BEAM, CBV

La quimioterapia de rescate, seguida de trasplante autólogo ofrece una curabilidad del 50% a pacientes con remisión completa metabólica y recaídas tardías

Las recaídas tardías localizadas asintomáticas, pueden ser tratados con quimioterapia y radioterapia, no siendo necesario el trasplante autólogo

Se ha estudiado la consolidación con brentuximab tras trasplante autólogo en pacientes de alto riesgo (37), incluyendo como tales a los refractarios a la primera línea de tratamiento, los que han sufrido recaída precoz o los que mostraron enfermedad extraganglionar previa a la terapia de rescate. En síntesis, los datos conocidos, muestran que el brentuximab mejoró la supervivencia libre de progresión, incluso en pacientes con varios factores de riesgo. La recaída tras trasplante autólogo clásicamente ofrece una mediana de supervivencia cercana a los 2 años, que se amplía a 40 meses aproximadamente con el empleo de brentuximab y Anti PD-1.

Existe una amplia experiencia publicada con trasplante alogénico en LH, obviamente en enfermos con progresión tras diversos tratamientos. Se han utilizado diversos tipos de donantes: hermanos HLA idénticos, donantes no emparentados y donantes haploidenticos (38). A los 4 años la probabilidad de supervivencia libre de progresión está comprendida entre el 40 y el 50% aproximadamente. Se ha documentado un menor riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica y de recaída con el empleo de donantes haploidenticos y ciclofosfamida post- trasplante (39).

Se dispone una experiencia notable con Anti PD-1 en LH R/R, con respuestas con nivolumab (40,41) y pembrolizumab (42,43, 44) cercanas al 70%, siendo entre 16 y 27% de las mismas completas y con supervivencia libre de progresión algo superior al año. La combinación de brentuximab y nivolumab ha conseguido un 61% de respuestas completas con una supervivencia libre de progresión del 82% a los 21 meses.

La respuesta al tratamiento con Anti PD-1 en LH R/R es independiente del número de líneas de quimioterapia previa, del uso anterior de brentuximab y en caso de respuesta insuficiente a Anti PD-1 la quimioterapia concomitante o posterior puede aumentar la tasa de respuestas. Entre los efectos adversos destacan los cutáneos, hepáticos y neumonitis que impiden el tratamiento en una minoría de enfermos. La aplicación de

fármacos Anti PD-1 anterior o posterior a un trasplante alogénico, incrementa la severidad de la enfermedad injerto contra huésped, lo que supone un tremendo reto terapéutico. Las peculiaridades del tratamiento anti PD1 LH R/R se expresan en la Tabla 8.

Muy recientemente se han publicado resultados en linfomas tanto Hodgkin, como no Hodgkin, refractarios o recidivantes con un anticuerpo conjugado anti-CD25, el camidanlumab tesirina con respuestas inicialmente alentadoras predominantemente en el LH clásico, que requieren confirmación (45).

Dado el éxito del tratamiento con CD19 LT RAQ en el linfoma B difuso de células grandes, se está ensayando la terapia con LT RAQ anti-CD30 en pacientes con LH R/R. En un conjunto de 41 pacientes que habían recibido una media de 7 líneas de tratamiento, incluyendo brentuximab, anti PD1 y trasplante autólogo o alogénico y utilizando linfodepleción basada en fludarabina, se obtuvieron 59% de respuestas completas con supervivencia libre de progresión en el 36% de los casos. La toxicidad del procedimiento fue limitada, con síndrome de liberación de citoquinas grado I en 10 pacientes y ausencia de neurotoxicidad. Estos datos fueron obtenidos en un estudio realizado en 2 centros y probablemente ofrecen una nueva alternativa terapéutica (46).

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN)

Es una variante de LH poco frecuente y distinto a LH clásico (47). Este linfoma supone el 5% aproximadamente de los casos de los LH. Desde el punto de vista histológico, las típicas células de Reed-Stenberg están ausentes y en cambio presente una población de células grandes con núcleo lobulado conocidos como células de linfocitos. A diferencia del LH clásico estas células son CD20+ y son CD30-.

Tabla 8.- Peculiaridades del tratamiento AntiPD-1 en LH R/R

Respuestas independientes de número de líneas, brentuximab previo o refractariedad primaria. Puede existir un beneficio clínico con el uso continuado más allá de la progresión

Si respuesta insuficiente a antiPD1, la quimioterapia concurrente o posterior puede aumentar la tasa de respuestas. Mejores respuestas a mayor expresión PD-L1 en la inmunohistoquímica

Aumento de enfermedad injerto contra huésped tras alotrasplante

Su comportamiento remeda a los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad, con un curso evolutivo indolente y propensión a las recaídas tardías. El LHPLN es más común en hombres, en general de mediana edad o mayores y habitualmente se presenta con enfermedad ganglionar en cuello y respeta el mediastino. Los síntomas constitucionales son raros, es decir en la mayoría de los casos el diagnóstico inicial se realiza en un estadio precoz de la enfermedad.

Desde el punto de vista terapéutico los estadios I-A se tratan con radioterapia local. En estadios intermedios de la enfermedad, se utiliza un tratamiento combinado quimioradioterápico. Habitualmente se preconiza 2 o 4 ciclos de ABVD, con 2 o 3 Gy de radioterapia según la enfermedad tenga criterios de forma localizada favorable o adversa. Los estadios avanzados se tratan con quimioterapia, bien ABVD o BEACOPP o tratamiento PET-2 adaptado y con un uso juicioso eventualmente de la radioterapia. Dada la positividad CD20 de las células tumorales, se asocia rituximab a los esquemas quimioterápicos. Ordinariamente las recaídas se tratan con quimioterapia de segunda línea asociada a anti-CD20 y eventualmente combinadas con radioterapia. En casos seleccionados, algunos pacientes pueden ser candidatos a quimioterapia de rescate seguida por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;95:978-989.
2. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Hematol*. 2019;184:45-59.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998;1506-1514.
4. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med*. 1970;73:881-895.
5. Devita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of Advanced Hodgkin's disease with Chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1980;92:587-595.
6. Bonadonna G, Zucall R, Monfardini S, et al. Combination Chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36:252-259.
7. Reid JH, Marini BL, Nachar VR, et al. Contemporary treatment options for a classical disease: Advanced Hodgkin lymphoma. *Critical Rev Oncol*. 2020;148:1-13.
8. Engert A, Diehl C, Franklin J, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the treatment of patients with Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncology*. 2009;27:4548-4554.
9. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128:1562-1566.
10. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1428-1439.
11. Herrera AF, Moskowitz AJ, Barlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1183-1194.
12. Engert A, Franklin J, Eich T, et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's Lymphoma: Final results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3495-3502.
13. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin Lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1188-1194.
14. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:640-652.
15. Eich HT, Diehl V, Görden H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD11 Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4199-4206.
16. Tresckow BV, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in Early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:907-913.
17. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin Lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1188-1194.
18. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1916-1927.
19. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:1786-1794.
20. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607.

21. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD 16 trial by the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845.
22. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2021;22:223-234.
23. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term follow-Up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin Lymphoma: Update analysis of the German Hodgkin study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1999-2007.
24. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-4554.
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2012;379:1791-1799.
26. André MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med*. 2020;9:6565-6575.
27. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;8:410-421.
28. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med*. 2016;374:2419-2429.
29. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:202-215.
30. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017;390:2790-2802.
31. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP escalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin's Study Group. *Lancet Oncol* 2017;18:454-463.
32. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1689-1697.
33. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2002;359:2065-2071.
34. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1689-1697.
35. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003;14:745-751.
36. Martinez C, Canals C, Sarina B, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:2430-2434.
37. Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-1862.
38. Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or Unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: A registry study of the lymphoma working party of the European society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2021;35:3425-3432.
39. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower Graft-versus-Host disease and Relapse Risk in Post-Transplant cyclophosphamide - Based haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019;25:1859-1868.
40. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1428-1439.
41. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1183-1194.
42. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134:1144-1153.
43. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019;134:22-29.
44. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:512-524.

45. Hamadani M, Collins GP, Caimi PF, et al. Camidanlumab tesirine in patients with relapsed or refractory lymphoma: a phase 1, open-label, multicentre, dose-escalation, dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2021;8:433-445.
46. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell therapy in relapsed an refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38;1-19.
47. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2020;136:2987-2993.

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:

Fernández-Rañada JM. Linfoma de hodgkin (LH). Historia de un éxito a lo largo de 50 años. *An RANM.* 2022;139(01): 88–99. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev07

PIROPOIKILOCITOSIS HEREDITARIA

HEREDITARY PYROPOIKILOCYTOSIS

Silvia Escribano Serrat; Andrés Felipe Melo Arias; Jorge Martínez Nieto; Fiorella Medina Salazar; Celina Benavente Cuesta; Ana María Villegas Martínez; Fernando Ataúlfo González Fernández

Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos

Palabras clave:

Piropoikilocitosis hereditaria;
Eliptocitosis hereditaria;
Anemia;
Neonato;
Poikilocitos microcíticos;
Alelo Lely.

Keywords:

Hereditary pyropoikilocytosis;
Hereditary elliptocytosis;
Anemia;
Neonates;
Microcytic poikilocytes;
Allele alpha lely.

Resumen

La piropoikilocitosis hereditaria es una membranopatía rara producida por mutaciones en la α -espectrina, que cursa con anemia hemolítica de intensidad variable. La visualización de poikilocitos microcíticos en el frotis de sangre periférica es un hallazgo característico pero no exclusivo de esta patología. Aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de mutaciones relacionadas por medio del empleo de secuenciación masiva, la citología continúa siendo una herramienta útil para la realización de un correcto diagnóstico diferencial y en la orientación del estudio molecular. Además, su papel en el seguimiento de estos pacientes permite la identificación de un subgrupo de individuos que evolucionará desde el punto de vista clínico y morfológico a una eliptocitosis congénita leve. Estos sujetos se han clasificado por algunos autores como eliptocitosis congénita común con poikilocitosis infantil. A continuación, se expone un caso ilustrativo de este subgrupo de pacientes.

Abstract

Hereditary pyropoikilocytosis is a rare membrane disorder caused by mutations in the genes encoding alpha-spectrin. Its main manifestation is variable hemolytic anemia. Microcytic poikilocytes in peripheral blood smear are a characteristic but not exclusive finding. Although definite diagnosis is made by massive sequencing identification of the related mutations, cytology is still a useful tool for carrying out an appropriate differential diagnosis and in guiding the molecular study. In addition, morphological follow-up allows the identification of a subgroup of patients that will evolve clinically and morphologically to mild congenital elliptocytosis. These subjects have been classified by some authors as infantile poikilocytosis. We present the case of a patient with infantile transient poikilocytosis.

Las eliptocitosis hereditarias son un subgrupo de membranopatías, caracterizadas por la presencia de eliptocitos en el frotis de sangre periférica (FSP). Se producen, generalmente, por mutaciones a nivel de la α -espectrina, β -espectrina y la proteína 4.1. Estas mutaciones, aunque en su mayoría son hereditarias pueden aparecer de novo hasta en un 25% de los pacientes [1].

La piropoikilocitosis hereditaria (PPH) es un subtipo poco frecuente de eliptocitosis hereditaria, producida por mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis en el gen que codifica la α -espectrina. Estas alteraciones condicionan modificaciones de las uniones horizontales del citoesqueleto de la membrana del hematíe, con pérdida de su módulo de elasticidad y su consecuente fragmentación. Cursa con anemia hemolítica de intensidad variable que puede presentar requerimientos transfusionales desde los primeros meses de vida. En el FSP se observan alteraciones morfológicas eritrocitarias

características pero no exclusivas de esta patología, que recuerdan a las observadas en los pacientes que han sufrido quemaduras térmicas. Aunque la morfología presenta un papel importante en la realización de un correcto diagnóstico diferencial, a día de hoy, el diagnóstico definitivo se confirma mediante estudios moleculares por secuenciación masiva [1-5].

A continuación presentamos el diagnóstico y evolución de un paciente con piropoikilocitosis infantil.

Desde el servicio de Pediatría se solicitó un FSP de un paciente con hemoglobina de 106 g/L, hematocrito 31,4%, volumen corpuscular medio (VCM) 87,3 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 29,5 pg y un ancho de distribución eritrocitaria (ADE) de 47,4% al momento del nacimiento. Se había objetivado una anemización progresiva durante las primeras semanas de vida hasta alcanzar 63 g/L de hemoglo-

Autor para la correspondencia

Silvia Escribano Serrat
Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof Martín Lagos, s/n · 28040 Madrid, España
Tlf.: +34 666 959 925 | E-Mail: Silvia.escribano.serrat@gmail.com

bina acompañada de reticulocitos del 13%, haptoglobina de 7 mg/dL, LDH y bilirrubina total de hasta 1973 U/L y 225,72 μ mol/L, respectivamente, y test de Coombs directo negativo; requiriendo de una transfusión puntual. El FSP presentaba marcada anisopoikilocitosis con frecuentes poiquilocitos microcíticos y policromatofilia (figura 1),

niveles de hemoglobina, presentando a los dos años: hemoglobina de 122 g/L, hematocrito 37%, VCM 72 fL, HCM 23,7pg y ADE 17,4%. De forma paralela, en el FSP se observó un cambio progresivo en la morfología eritrocitaria con incremento progresivo de eliptocitos y disminución de los poiquilocitos microcíticos (figura 2).

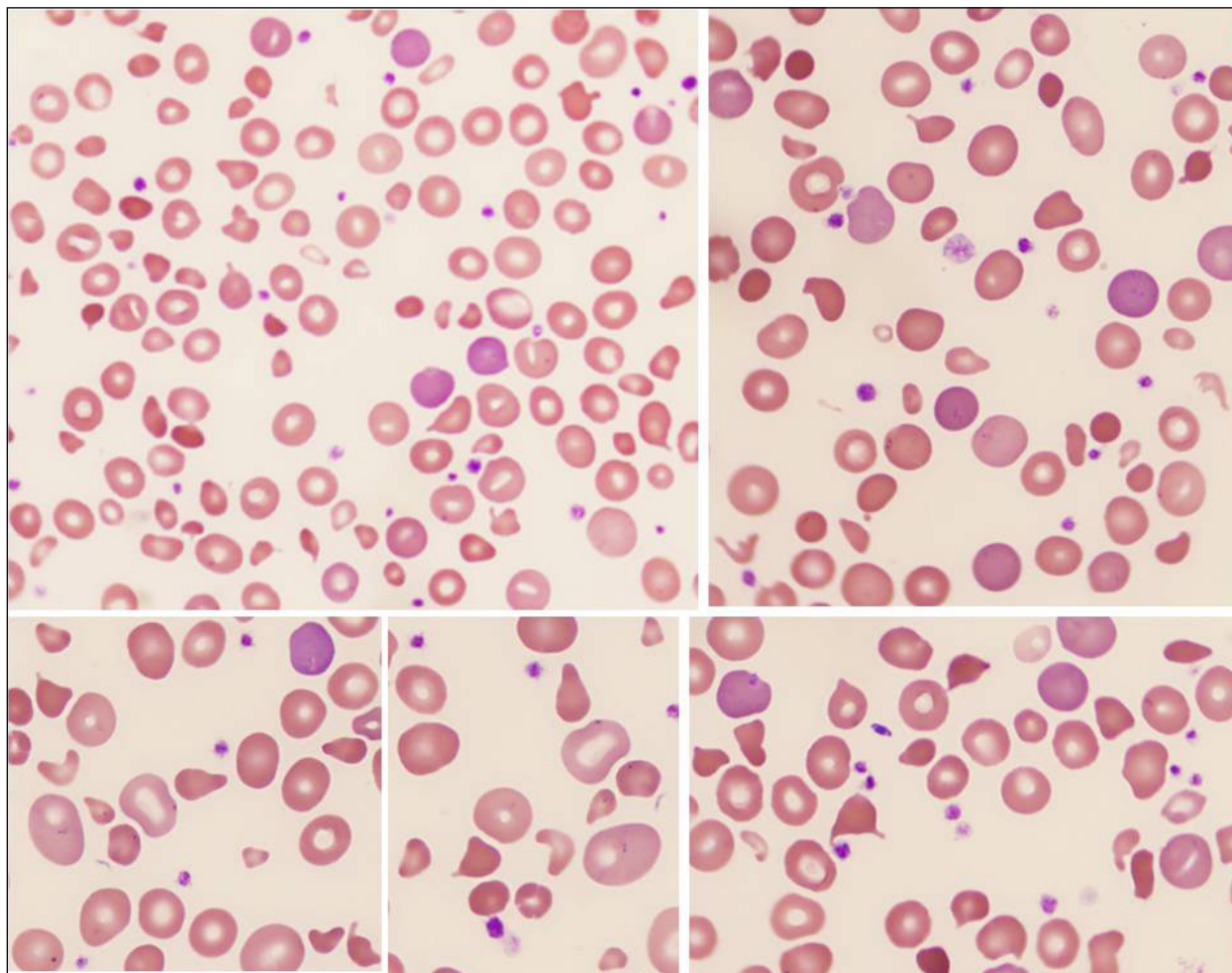


Figura 1. Tinción Wright-Giemsa. Objetivo 100x, ampliación 1000x. Frotis de sangre periférica al nacimiento.

con algunos eritroblastos de morfología normal. El estudio mediante hematimetría y FSP de ambos progenitores no mostró alteraciones.

Se descartó el diagnóstico de talasemia mediante la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples y secuenciación directa de los genes de globina por el método de Sanger. El estudio de la expresión de Eosin-5-Maleimida (EMA) demostró un detrimento de expresión del 25,22% con ratio de 0,75 respecto a la media de expresión de los controles. Por secuenciación masiva se encontró en un alelo la variante genética His469del en SPTA1, y en el otro la mutación Leuc1858Val que determina el alelo LELY (Low allele expression Lyon).

En controles posteriores realizados a los seis meses y al año se objetivó una mejoría progresiva de los

El diagnóstico de la PPH es complejo, ya que además de una clínica compatible precisa de una correcta identificación de las alteraciones morfológicas características para mantener una alta sospecha y poder, de este modo, orientar el estudio molecular. Los poiquilocitos microcíticos son hematíes de pequeño tamaño y bordes redondeados, producto de la fragmentación por gemación de los hematíes. Su formación es consecuencia de la tensión a la que son sometidos los hematíes que presentan alteraciones en las uniones de las proteínas del citoesqueleto durante su paso por la circulación sanguínea. El estudio citológico de la sangre periférica nos plantea dos retos, por un lado la correcta diferenciación entre los poiquilocitos microcíticos y otras morfologías eritrocitarias, como los esquistocitos en las microangiopatías trombóticas o los degmácitos

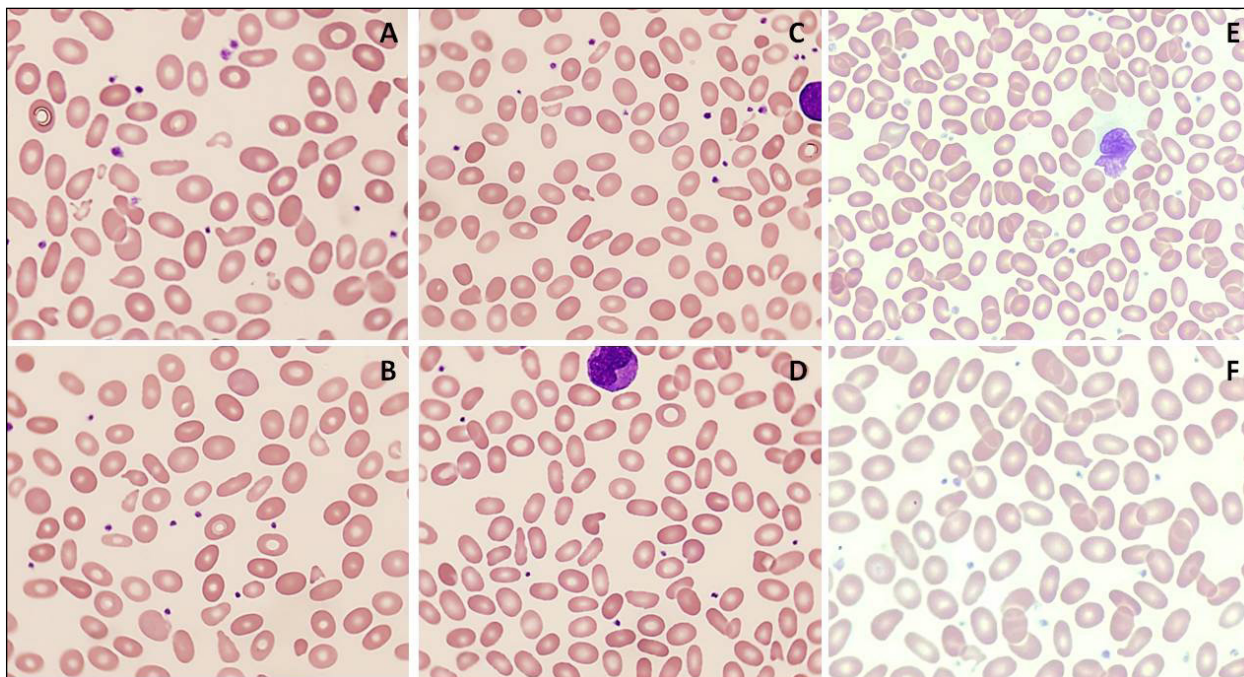


Figura 2. Panel A- F; tinción Wright-Giemsa. Objetivo 100x, ampliación 1000x. A-B: Frotis de sangre periférica a los 6 meses. C-D: Frotis de sangre periférica al año. E-F: Frotis de sangre periférica a los 2 años.

en las hemoglobinopatías inestables. Y por otra parte, la realización de un correcto diagnóstico diferencial con aquellas patologías que pueden presentar poiquilocitos microcíticos, siendo éstas principalmente las anemias megaloblásticas y los síndromes talasémicos severos como la enfermedad de la hemoglobina H, la β -talasemia mayor o la epsilon gamma delta beta talasemia heterocigota. En este diagnóstico diferencial será crucial no solo la edad y sintomatología del paciente, sino también la presencia de otras alteraciones morfológicas asociadas (pleocariocitos, dianocitos, cuerpos de Heinz, punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly, etc.). Además, el empleo del test EMA puede ser de utilidad en la orientación diagnóstica, ya que desvela una población con fluorescencia disminuida correspondiente a los hematíes fragmentados [6-8].

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de las mutaciones por medio de secuenciación masiva. Las más frecuentes se encuentran en el gen STPA1 en homocigosis o doble heterocigosis. Sin embargo, es importante destacar el papel del alelo LELY en esta patología. Este alelo, presente en un 20-30% de la población, se produce por una delección de la zona terminal de la α -espectrina dificultando la unión de la misma con la β -espectrina. Esta alteración ofrece una ventaja adaptativa a la α -espectrina producida por el otro alelo. En pacientes con mutaciones, como en nuestro caso, la presencia del alelo LELY favorece la unión de la α -espectrina mutada, produciendo clínicamente mayor hemólisis a la esperada para un individuo heterocigoto y morfológicamente la presencia de poiquilocitos microcíticos [9-10].

Entre los individuos con diagnóstico de PPH se ha identificado un subgrupo de pacientes que presentan anemia grave al nacimiento con mejoría hematimétrica progresiva entre los cuatro meses y los dos años de edad, modificando su fenotipo desde una PPH a una eliptocitosis congénita leve, como en el caso expuesto. Estos pacientes se han clasificado clínica y morfológicamente por algunos autores como eliptocitosis congénita común con poiquilocitosis infantil. Esta evolución se ha relacionado con el contenido de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) de los hematíes.

En los neonatos el contenido libre de 2,3-DPG está aumentado a consecuencia de la baja afinidad por la hemoglobina fetal. Esta molécula debilita las uniones entre espectrina, actina y proteína 4.1 agravando el defecto y produciendo un fenotipo similar al de un paciente homocigoto. Por el contrario, a partir de los cuatro meses de edad el 2,3-DPG quedará fijado a la hemoglobina A por la que presenta alta afinidad. Esto disminuirá el contenido libre del mismo permitiendo la expresión de un fenotipo acorde al genotipo del paciente [1,4,10].

En conclusión, la PPH es una causa, aunque infrecuente, de anemia no inmune en el recién nacido. El conocimiento de esta patología nos ayudará a mantener una alta sospecha, siendo la morfología esencial para la realización de un correcto diagnóstico diferencial y en la orientación del estudio molecular del paciente. Un subgrupo de individuos con PPH presentará un curso favorable hacia lo que se ha definido por algunos autores como eliptocitosis congénita con poiquilocitosis infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amador Guerrero MT, Pérez Vega S, Estrada FJ et al. Las eliptocitosis hereditarias. Correlación morfológica-molecular. *Rv Mex Patol Clín.* 2002; 49(4):185-202.
2. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *Br J Haematol.* 2019;187(1):13-24.
3. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br j Haematol.* 2008;141(3):367-375. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x.
4. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-178.
5. Prchal J, Castleberry R, Parmley R et al. Hereditary Pyropoikilocytosis and Elliptocytosis: Clinical, Laboratory, and Ultrastructural Features in Infants and Children. *Pediatric Res.* 1982;16(6):484-489.
6. Yaish H, Christensen R, Lemons R. Neonatal nonimmune hemolytic anemia. *Current Opinion Pediatr.* 2017;29(1):12-19.
7. Mentzer W, Iarocci T, Mohandas N, et al. Modulation of erythrocyte membrane mechanical stability by 2,3-diphosphoglycerate in the neonatal poikilocytosis/elliptocytosis syndrome. *J Clin Investigation.* 1987;79(3):943-949.
8. Zaidi A, Buck S, Gadgeel M et al. Clinical Diagnosis of Red Cell Membrane Disorders: Comparison of Osmotic Gradient Ektacytometry and Eosin Maleimide (EMA) Fluorescence Test for Red Cell Band 3 (AE1, SLC4A1) Content for Clinical Diagnosis. *Frontiers Physiol.* 2020.11.636. doi:10.3389/fphys.2020.00636.
9. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007;21(1):1-20.
10. Niss O, Chonat S, Dagaonkar N et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;61:4-9.

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:

Escribano Serrat S, Melo Arias AF, Martínez Nieto J, Medina Salazar F, Benavente Cuesta C, Villegas Martínez AM, González Fernández FA. Piropoikilocitosis hereditaria. *An RANM.* 2022;139(01): 100–103. DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.cc01

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

NUEVA REVISTA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

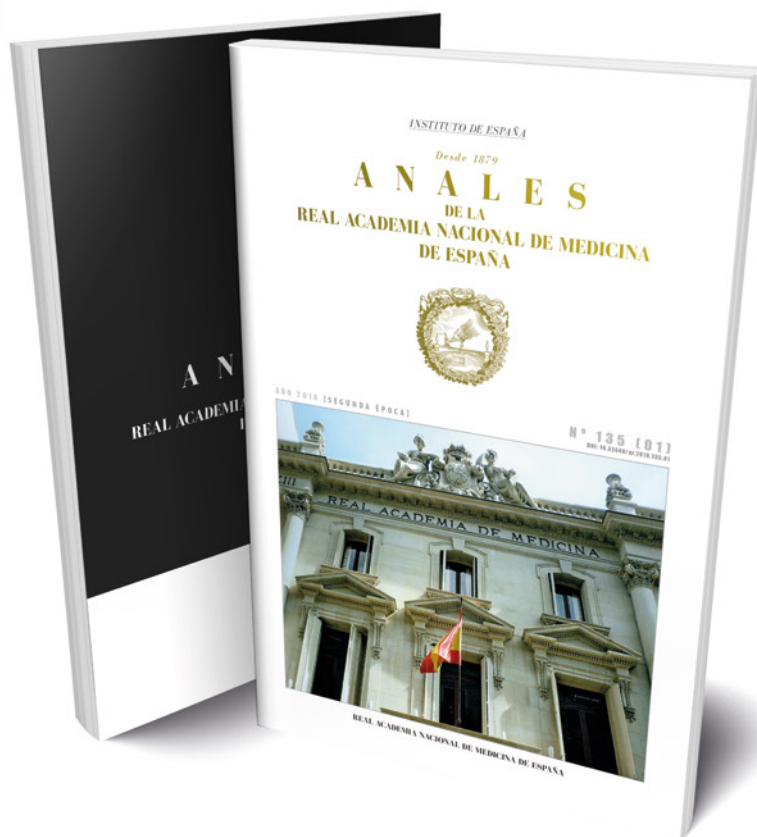


LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879

www.analesranm.es

● VERSIÓN IMPRESA



● VERSIÓN DIGITAL



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

