

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 (02)

DOI: 10.32440/ar.2022.139.02



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA
Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID
Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19
Fax: 91 547 03 20
Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

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

Directora Científica

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

Editora Jefe

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

Editores Asociados

José Tuells Hernández
Académico Correspondiente

Carmen Ayuso García
Académica Correspondiente

Luis Donoso Bach
Académico Correspondiente

Comité Científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DE JENNER A LA EPIDEMIA DE LA VIRUELA DEL MONO, 200 AÑOS DE HISTORIA QUE REVIVE FROM JENNER TO MONKEYPOX EPIDEMIC, 200 YEARS OF HISTORY BROUGHT TO LIFE Jorge Alvar Ezquerro; Terín Beca.	119
PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA DE MEDICAMENTOS EN PERSONAS MAYORES INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIPTION IN OLDER PEOPLE Alfonso J. Cruz Jentoft.	121
HIPOTENSIÓN EN HIPERTENSOS MAYORES TRATADOS. CARGA EPIDEMIOLÓGICA Y EFICIENCIA DE SU DETECCIÓN HYPOTENSION IN OLDER TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS. EPIDEMIOLOGICAL BURDEN AND DETECTION EFFICIENCY José R. Banegas.	128
MELATONINA : BASES CIENTÍFICAS PARA SU USO EN EL COVID 19 SCIENTIFIC BASIS FOR THE USE OF MELATONIN IN COVID 19 Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández; Lisa Rancan; Sergio Paredes; Elena Vara; Miguel Sánchez García.	135
MODELOS EXPERIMENTALES EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPTOGENESIS EXPERIMENTAL MODELS IN THE STUDY OF EPILEPTOGENESIS Miguel A. Pozo; Nira Hernández-Martín ; Pablo Bascuñana; Rubén Fernández de la Rosa; Francisca Gómez; Eduardo D. Martín; Luis García-García.	140
SENESCENCIA DE LINFOCITOS T: LA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA CONTRA EL ENVEJECIMIENTO T CELL SENEESCENCE: A NOVEL THERAPEUTIC TARGET FOR AGING Sandra Delgado Pulido; José Ignacio Escrig-Larena; María Mittelbrunn.	150
TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL. MEJORAS Y EVIDENCIAS TREATMENT OF ANEURYSMS OF THE ABDOMINAL AORTA. IMPROVEMENTS AND EVIDENCES Francisco S. Lozano Sánchez.	156
CIRUGÍA CONSERVADORA DEL BAZO. FUNDAMENTOS Y OPCIONES TÉCNICAS CONSERVATIVE SURGERY OF THE SPLEEN. BASES AND TECHNICAL OPTIONS José Antonio Rodríguez Montes.	167
PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA FRENTE A LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA AFECTACIÓN ARTICULAR HEMOPHILICA DIAGNOSTIC ACCURACY OF ULTRASOUND VERSUS MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN HEMOPHILIC JOINT INVOLVEMENT Carlos Manuel Baracaldo Silva; Isabel Elía; Felipe Querol-Fuentes; Juan José Carrasco; Pablo Nogués-Meléndez; Cristina Ramírez-Fuentes; Luis Martí-Bonmatí.	174
THE IMPACT OF ADULT SCOLIOSIS SURGICAL CORRECTION ON THORACOLUMBAR ROTATIONAL KYPHOSIS EL DESTINO DE LA CIFOSIS ROTACIONAL TORACOLUMBAR TRAS CIRUGÍA DE CORRECCIÓN EN ESCOLIOSIS DEL ADULTO Javier Pizones; Francisco Javier Sánchez Perez-Grueso; Lucía Moreno-Manzanaro; Ibrahim Obeid; Frank Kleinstück; Ahmet Alanay; Ferran Pellisé.	186
PENILE CANCER IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN MEXICO CITY: RISK FACTORS DESCRIPTION AND FREQUENCIES IN MEXICAN POPULATION CÁNCER DE PENE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO: DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y FRECUENCIAS EN POBLACIÓN MEXICANA Juan Carlos Angulo Lozano; Luisa Fernanda Sánchez Musí; Rodrigo Racilla González; José Francisco Virgen Gutiérrez.	196
TRATAMIENTO DEL INSULINOMA MALIGNO CON RADIONÚCLIDOS: NUEVOS HORIZONTES PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY FOR MALIGNANT INSULINOMA: NEW HORIZONS Fernando Sebastián-Valles; Miguel Sampedro-Núñez; Mónica Marazuela.	202
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	208

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL

DTM
DICCIONARIO
DE
TÉRMINOS
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

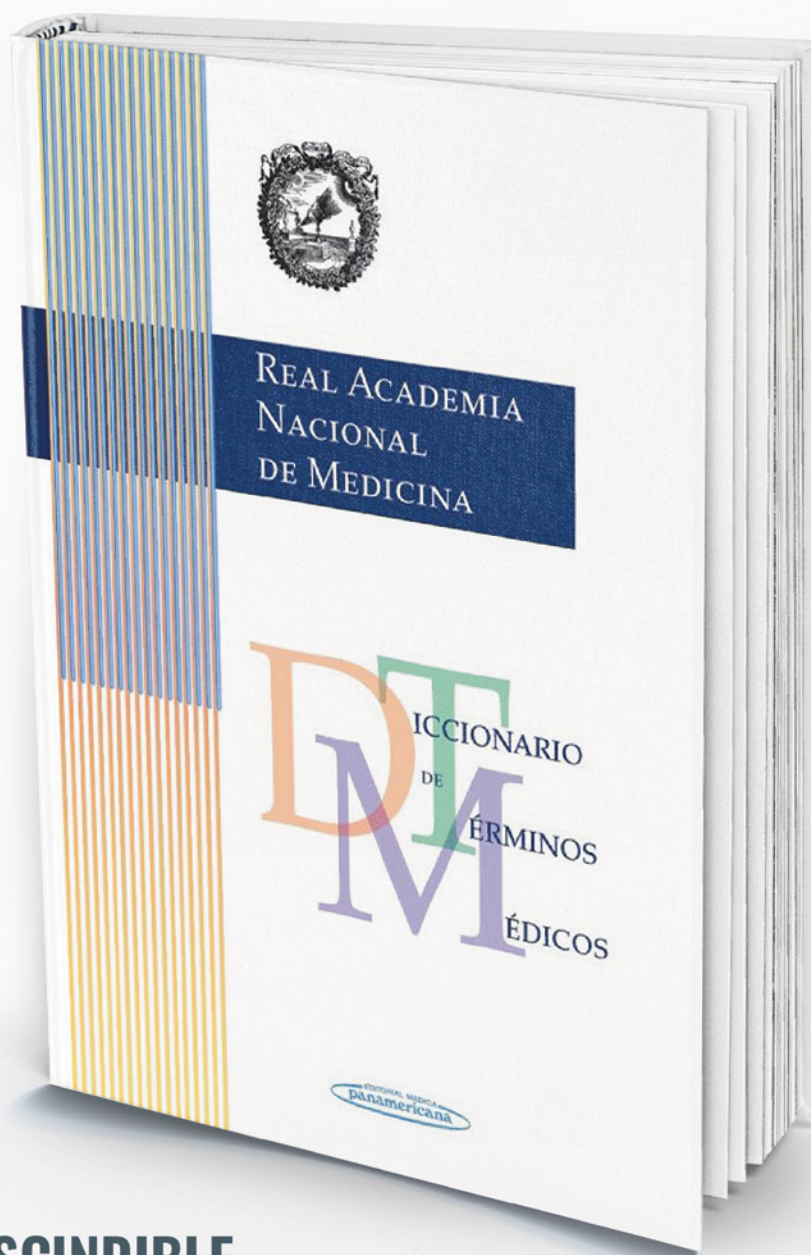
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

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

DE JENNER A LA EPIDEMIA DE LA VIRUELA DEL MONO, 200 AÑOS DE HISTORIA QUE REVIVE

FROM JENNER TO MONKEYPOX EPIDEMIC, 200 YEARS OF HISTORY BROUGHT TO LIFE

Jorge Alvar Ezquerro¹; Terín Beca²

¹ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Medicina Preventiva y Social

² Medicina Preventiva y Salud Pública

En 1823 moría Edward Jenner, descubridor de la vacuna de la viruela y, 200 años después, le recordamos ante el brote por la viruela del mono que causa alarma social.

La viruela del mono (*monkeypox*) es causada por un poxvirus. De los ocho géneros de poxvirus que infectan a los vertebrados, los *Orthopoxvirus* tienen cuatro variantes que causan patología humana: virus de la viruela, virus de la vaccinia, virus de la viruela de la vaca y virus de la viruela del mono. Hay ciertas diferencias clínicas pero coinciden en la fiebre, linfadenopatías, diseminación sistémica y vesículas en la piel cargadas de virus¹. Los virus de la viruela y de la vaccinia se transmiten por contacto directo con vesículas o costras, y por gotas respiratorias grandes que no alcanzan un metro de distancia. En la viruela de la vaca, la infección se produce tras contacto con vesículas de animales infectados, sin que haya transmisión documentada entre humanos. La viruela del mono lo hace por contacto directo cutáneo con secreciones y vesículas de un animal o persona infectada. Además, la transmisión puede ocurrir por contacto prolongado por secreciones respiratorias, fómites y vía materno-fetal^{2,3}. Se ha detectado genoma del virus del mono en semen de pacientes, pero queda por confirmar su contagiosidad por transmisión sexual^{4,5}.

Era conocido que las ordeñadoras en contacto con vacas que sufrían viruela de la vaca no desarrollaban viruela humana. La 'variolización' o contacto inducido con el fluido de las vesículas de las vacas se practicaba de manera empírica de Galicia al Cáucaso para protegerse de la viruela humana. Lady Montague, escritora y esposa del embajador británico en Constantinopla, introdujo en Europa el procedimiento de la variolización en 1721. En 1796 Jenner hizo su famoso experimento inoculando el fluido de una vesícula de vaca al hijo de su jardinero y, semanas más tarde, le inoculó el virus de la viruela humana, sin que desarrollara la enfermedad¹. El experimento lo repitió con 22 personas, lo que publicó en 1798. La repercusión por Europa fue enorme, inaugurándose la era de la inmunología.

Después de unas primeras vacunaciones por Francisco Piguillem en Puigcerdá en 1800, Ignacio Ruiz de Luzuriaga escribió el *Informe imparcial sobre el preservativo de viruelas* en 1801, arrancando así las campañas de vacunación en España. Francisco Balmis, por iniciativa de Carlos IV, llevó la *Expedición filantrópica de la vacuna* por América y Asia (1803-1806), vacunando decenas de miles de niños, considerada la primera hazaña de salud pública internacional. En 1977 se diagnosticó el último caso en el mundo, el cocinero del hospital de Merca, Somalia¹, y en mayo de 1980, la Asamblea Mundial de la Salud anunciaba solemnemente la erradicación de la viruela por lo que se dejaba de vacunar: los nacidos desde entonces carecen de protección⁶.

Los *Monkeypox virus* se descubrieron en 1958 en un laboratorio danés en monos de experimentación y en 1970 se aislaron en un niño de 9 años en la República Democrática del Congo (RDC). Inicialmente, los casos se diagnosticaron en África central y luego en el oeste del continente, donde la numerosa población infantil carecía de anticuerpos frente a la viruela y donde, en un entorno prevalente por VIH, la inmunodeficiencia quizás habría permitido evolucionar a *Monkeypox virus*^{1,7,8}. La edad media ha pasado de ser infantil a afectar a adultos jóvenes, y la tasa de mortalidad del 4% al 8,7%. Si en 1970 sólo la RDC era endémica, ahora hay 10 países en África que han descrito brotes, ocurriendo también en Estados Unidos y Europa asociados a viajes o manipulación de mascotas procedentes de África. Desde 1970 a 1990 se habían confirmado 48 casos, en los años 90 más de 520 casos, y en el periodo 2000-2009 se han **sospechado** más de 10.000 casos con más de 18.000 en la última década. La OMS recogió 6.257 casos **sospechosos** en 2020, a la vez que aumentaban los casos entre animales, siendo portadores los monos, roedores y ardillas^{1,7}.

El 7 de mayo de 2022 la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido informó de un caso, importado desde Nigeria. El 14 de mayo, se notificaron dos casos más, ambos convivientes,

Autor para la correspondencia

Jorge Alvar Ezquerro

Drugs for Neglected Diseases initiative

15, Chemin Louis Dunant · 1203-Ginebra, Suiza

E-Mail: jalvar@dndi.org

sin antecedentes de viajes recientes ni vínculo epidemiológico con el primer caso, y el 16 de mayo otros cuatro más sin contacto con los casos anteriores ni viajes recientes a áreas endémicas. En España, el 17 de mayo se registraron los primeros 8 casos sospechosos. Desde entonces se han notificado más de 37.140 casos confirmados en numerosos países no endémicos, principalmente en Europa y América. El 23 de julio de 2022, la OMS declaró - no sin dudas - el brote como emergencia de salud pública de importancia internacional, ya en franca remisión. En España, a 16 de septiembre, se habían confirmado 7.037 casos aunque la transmisión está siendo el segundo país más afectado después de Estados Unidos.

De la serie española, la mayoría son hombres jóvenes, el 95% autoidentificados como hombres que tienen sexo con hombres (HSH), sin antecedentes de viajes recientes a áreas endémicas, en contextos de alto riesgo multiplicadores de la transmisión, con clínica leve, escasas lesiones de predominio genital y peri-oral, y evolución favorable. Algunos casos pueden requerir hospitalización e incluso desarrollar complicaciones, incluida una encefalitis y desenlace fatal. A pesar de todo, la severidad de la enfermedad se considera baja. En España han fallecido dos personas por meningoencefalitis³.

Hay tres antivirales aprobados para su tratamiento: tecovirimat, cidofovir y brincidofovir⁹ que deben acompañarse del buen cuidado sintomático¹⁰. Los países que están notificando casos promueven el aislamiento preventivo de aquellos confirmados y sus contactos, así como la profilaxis postexposición con prioridad los grupos de riesgo según disponibilidad de vacuna². Es decir, hay criterio y herramientas para el tratamiento y control de la enfermedad.

Cuando aún la opinión pública trata de restablecerse de la herida abierta por la tremenda pandemia por el SARS-CoV-2, aparece este brote diseminado que crea una gran alarma social. Entre ambas situaciones, sólo el comienzo fue similar: son consecuencia de la acción medioambiental del humano que ha favorecido que microorganismos propios de ciclos selváticos, hayan saltado la barrera animal, alcanzándole. Es probable que en este brote el virus pueda haber pasado sin detectar durante un tiempo por ser un cuadro banal, por una vigilancia limitada o por falta de diagnósticos rápidos, lo que haría que el número real de casos esté subestimado. Aún más, no se puede descartar que se encuentren más casos en grupos de población debido a cadenas de transmisión no identificadas, más allá del grupo HSH⁵. Sin embargo, el carácter limitado en su forma de transmisión hace improbable que alcance la condición de pandemia a pesar de que aparezca simultáneamente en varios países y continentes. De momento, lo que hace notable este brote es que se trata de los primeros casos de viruela del mono entre HSH y la primera vez que se constata su transmisión fuera de zonas endémicas^{3,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanclemente G, Correa L. Poxvirus que causan enfermedad en los seres humanos. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:67.
2. Andrea M. McCollum. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chapter 4 Travel-Related Infectious Diseases. Smallpox & Other Orthopoxvirus-Associated Infections. <https://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/smallpox-and-other-orthopoxvirus-associated-infections>. Published 2019.
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad. Alerta de viruela de los monos en España y otros países de Europa. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertaMonkeypox/home.htm>. Published 2022.
4. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(22):1-6. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421
5. WHO. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. 27 June 2022. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>.
6. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(3):210-218. doi:10.1111/1469-0691.12536
7. Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. Holbrook MR, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007791. doi:10.1371/journal.pntd.0007791
8. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1027-1043. doi:10.1016/j.idc.2019.03.001
9. Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022;3099(22):1-10. doi:10.1016/S1473-3099(22)00228-6
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment Information for Healthcare Professionals. Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox. 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html>.

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:

Alvar J. De Jenner a la epidemia de la viruela del mono, 200 años de historia que revive. *An RANM*. 2022;139(02): 119-120. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.ed01

REVISIÓN

PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA DE MEDICAMENTOS EN PERSONAS MAYORES

INAPPROPRIATE DRUG PRESCRIPTION IN OLDER PEOPLE

Alfonso J. Cruz Jentoft

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

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Reacciones adversas a medicamentos;
Polifarmacia;
Medicamentos inapropiados;
Desprescripción;
Multimorbilidad.

Keywords:

Adverse drug reactions;
Polypharmacy;
Inappropriate drugs;
Deprescription;
Multimorbidity.

Resumen

Los medicamentos son la herramienta terapéutica más utilizada en el tratamiento de las enfermedades agudas y crónicas en las personas mayores. Sin embargo, las reacciones adversas a medicamentos se hacen más frecuentes con la edad y son un motivo frecuente de hospitalización, especialmente en presencia de multimorbilidad y polifarmacia. Muchas de estas reacciones adversas podrían prevenirse. Se considera que un medicamento es potencialmente inapropiado en personas mayores cuando tiene un riesgo significativo de producir una reacción adversa, especialmente cuando existe una alternativa igual de eficaz y más segura.

En los últimos años se han desarrollado numerosas herramientas para detectar la prescripción potencialmente inapropiada, especialmente herramientas explícitas con medicamentos prohibidos o desaconsejados en determinadas situaciones. Las más usadas y mejor estudiadas son los criterios de Beers-AGS y los criterios STOPP-START. El uso sistemático de estos criterios permite mejorar no solo la calidad de la prescripción sino también los resultados clínicos en personas mayores con multimorbilidad.

A partir de ello está creciendo la investigación sobre un nuevo concepto, conocido como desprescripción, descrito como un proceso de retirar medicamentos inapropiados, supervisado por un profesional sanitario, con el objetivo de reducir la polifarmacia y mejorar los resultados, reduciendo así la iatrogenia. Es importante que los prescriptores aprendan a utilizar las herramientas disponibles para mejorar la calidad y disminuir los riesgos del uso de medicamentos en personas mayores con problemas complejos.

Abstract

Drugs are widely used to treat acute and chronic conditions in older people. However, the incidence of adverse drug reactions increases with age and are a frequent cause of hospital admission, especially in patients with multimorbidity and polypharmacy. Many of these adverse drug reactions could potentially be prevented. A prescription is considered to be potentially inappropriate in an older person if it carries a significant risk of producing an adverse drug reaction, especially when a safer alternative is available.

In recent years, many instruments have been developed to help detecting potentially inappropriate prescriptions, most of them explicit lists of drugs that should not be used or cannot be used in the presence of certain conditions. The most widely used are the Beers-AGS criteria and the STOPP-START criteria. A systematic use of such instruments has been shown to improve not only the quality of prescriptions, but also several health outcomes in older multimorbid patients.

Research is growing on the new concept of deprescription, described as the process of withdrawing inappropriate drugs, supervised by a health care professional, with the intention of reducing polypharmacy, improving outcomes and limiting iatrogenia. Prescriptors should become familiar with the different tools available to improve prescription quality and reduce drug related risks in older complex patients.

Autor para la correspondencia

Alfonso J. Cruz Jentoft

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. Colmenar km 9,1 - 28034 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: alfonsojose.cruz@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son la herramienta terapéutica más utilizada en el tratamiento de las enfermedades agudas y crónicas en las personas mayores. Aunque las medidas no farmacológicas (especialmente la dieta, la actividad física y la educación) son claves en el manejo de muchos problemas, los fármacos siguen teniendo un lugar prominente en el armamentario terapéutico. Y, como arma que son, pueden causar también daños (1). La encuesta europea de salud 2020 señala que el 87 % de los españoles mayores de 65 años tiene al menos un medicamento prescrito. El número de personas reciben 5 o más medicamentos está creciendo rápidamente; en 2015 llegaba a suponer un 37 % de las personas mayores de 80 años (2). Este elevado consumo explica por qué los fármacos son tanto una solución como un problema en la práctica clínica.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

La Organización Mundial de la Salud define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como cualquier respuesta nociva, no deseada y no intencionada a un medicamento, que puede ser o no esperable, y que aparece a dosis usadas normalmente para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica (3). Son especialmente frecuentes en las personas mayores, aumentando la morbilidad, la mortalidad, los ingresos hospitalarios y los costes sanitarios (4).

La incidencia de RAM es elevada y crece con la edad, y sus consecuencias graves. Las cifras varían en función de la estrategia usada para detectarlas (muchas de estas reacciones pueden pasar desapercibidas si no se buscan o se registran), las características de la población y el nivel asistencial. En un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 644 pacientes mayores hospitalizados de seis países, con una media de 5,5 enfermedades y 9,9 medicamentos, un 21,6 % de ellos sufrió al menos una RAM, siendo esta cifra algo superior en el centro español (24,8 %) (5). Una revisión sistemática atribuye al menos el 3,5 % de los ingresos hospitalarios a las RAM, con una incidencia general de un 10,1 % durante la hospitalización (6). La mitad de las hospitalizaciones por RAM se produce en personas mayores de 80 años, en la mayor parte de los casos por un ajuste inapropiado de la dosis a sus características y necesidades (7). Y probablemente todo esto son infraestimaciones, ya que se ha calculado que el 94 % de las RAM se pasan por alto (8).

Es importante recordar que en muchos casos las RAM son prevenibles. Un estudio estimó que al menos una cuarta parte de las RAM podrían evitarse y esta cifra sube hasta un 42 % de las

RAM graves o potencialmente fatales, que en muchos casos se deben a errores en la prescripción, monitorización o adherencia al tratamiento (9). La edad avanzada y la polifarmacia son los predictores más potentes del riesgo de sufrir una RAM grave (10).

Un problema particular en las personas mayores son las cascadas de prescripción, que comienzan cuando un efecto adverso de un medicamento se interpreta como una nueva enfermedad y se trata mediante la prescripción de un nuevo medicamento, aumentando así el riesgo de interacciones y de nuevas RAM (11). Por ejemplo, esto puede suceder cuando se prescribe un medicamento que puede causar delirium con frecuencia (un opiáceo) y se trata el delirium causado por el fármaco con un nuevo medicamento (un neuroléptico) con sus propios efectos adversos, o cuando la introducción de un antiinflamatorio eleva la tensión y provoca la prescripción de un antihipertensivo. Las cascadas son especialmente frecuentes en presencia de polifarmacia crónica y afectan a la salud y el bienestar de las personas mayores.

El riesgo de sufrir RAM aumenta con la edad. Las razones que explican esta afirmación son muy numerosas (4) y exceden el contenido de este artículo, pero cabe mencionar entre ellas los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen en el envejecimiento (que tienen gran variabilidad interindividual) (12), la mayor frecuencia de polifarmacia asociada a la multimorbilidad (13), la complejidad de muchos regímenes terapéuticos que dificulta la adherencia (14), la presencia de síndromes geriátricos que complican la interpretación (caídas, delirium), la fragilidad (15), la mayor frecuencia de deterioro cognitivo, la falta de soporte de las personas que necesitan asistencia, los errores de prescripción derivados de la falta de formación o la complejidad de estos pacientes (16) y su exclusión habitual de la investigación clínica, que impide conocer la frecuencia de efectos adversos en personas vulnerables durante el desarrollo de los nuevos medicamentos (17).

PREScripción POTENCIALMENTE INAPROPIADA EN PERSONAS MAYORES

Aunque se han propuesto diversas definiciones, existe cierto acuerdo en considerar que un medicamento es potencialmente inapropiado cuando conlleva un riesgo significativo de producir una RAM, especialmente cuando existe una alternativa igual de eficaz y más segura (18). De forma más amplia, se incluyen también el uso de fármacos en ausencia de indicación o con una indicación incorrecta, los tratamientos innecesariamente caros o aquellos que se usan durante un periodo de tiempo demasiado corto o demasiado largo, o a una dosis no adecuada a las características del paciente. La prescripción inapropiada puede producirse también por defecto, cuando no se usa un medicamento bien indicado

para una enfermedad por edadismo o por otras razones. Hay que subrayar que habitualmente se añade en estas definiciones la palabra “potencialmente”, ya que pueden existir situaciones o escenarios clínicos en las que un medicamento aparentemente inapropiado sea adecuado para un paciente concreto.

Para detectar las prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) se usan generalmente dos métodos: implícitos (basados en el juicio) y explícitos (basados en criterios) (18,19). Los criterios implícitos, considerados durante años como el patrón oro, permiten evaluar de forma sistemática cada medicamento individual en el contexto de la situación clínica del paciente. El más usado es el *Medication Appropriateness Index* (MAI), capaz de predecir la aparición de reacciones adversas y más sensible que los criterios explícitos (20). El problema fundamental de los criterios implícitos es que el análisis de cada paciente consume una enorme cantidad de tiempo, exigen un alto grado de experiencia y están lejos de poder ser informatizados. Se usan sobre todo en entornos de investigación clínica o farmacéutica.

Las herramientas explícitas se crearon con la intención de hacer más rápida, sencilla y homogénea la detección de PPI, de manera que pudiera hacerse en todos los niveles asistenciales de forma rutinaria y pudiera reducirse el riesgo de causar daño con los medicamentos. Se ha demostrado que los pacientes que usan fármacos detectados con criterios explícitos tienen más riesgo de sufrir RAM, ingresos por RAM y deterioro funcional (21).

Los primeros criterios explícitos fueron desarrollados por Mark Beers en EE.UU. en 1991 y llevan su nombre (22). Fueron actualizados en varias ocasiones, hasta que – tras el fallecimiento del Dr. Beers – fueron asumidos por la *American Geriatric Society* (AGS Beers Criteria), organización que se comprometió a actualizarlos de forma periódica

(23). Estos criterios, basados en la revisión cuidadosa de la literatura y en su análisis por expertos, incluyen un número creciente en cada edición de tablas que describen medicamentos potencialmente inapropiados en la mayoría de las personas mayores y en personas mayores con determinadas enfermedades, fármacos a usar con especial precaución en los mayores o con interacciones potencialmente graves, medicamentos a evitar o que precisan menor dosis en presencia de insuficiencia renal, y una lista de medicamentos con poder anticolinérgico (tabla 1).

En Europa se desarrolló con éxito otro grupo de criterios, llamados STOPP-START (*Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions - Screening Tool to Alert doctors of Right Treatments*) (24), que añaden la lista de medicamentos a evitar (lista STOPP) (tabla 2) una lista de potenciales omisiones de medicamentos que deben utilizarse (lista START) (tabla 3) y se encuentran ya en su segunda edición (la tercera está en fase avanzada de elaboración). Son los más utilizados en España en todos los ámbitos, especialmente en medicina de familia y geriatría (25,26). El uso sistemático de estos criterios permite mejorar no solo la calidad de la prescripción sino también los resultados clínicos en personas mayores con multimorbilidad (27). Se han intentado incorporar en sistemas electrónicos de prescripción, pero por el momento esto no parece eficaz en ausencia de una interacción personal entre el experto en medicamentos (habitualmente un geriatra o un farmacéutico clínico) y el prescriptor (28,29).

Existe un gran número de criterios que buscan mejorar la prescripción inapropiada, cuya descripción sería larga, aquí (30) puede encontrarse un resumen de los mejor documentados. Merece la pena citar como avance la aparición reciente de criterios específicos para revisar la prescripción en pacientes que se encuentran en cuidados paliativos o situación de enfermedad avanzada, al constatar que muchos de ellos toman medicamentos sin ninguna utilidad hasta el momento de la muerte (31,32).

Tabla 1. Ejemplos de medicamentos potencialmente inapropiados con los criterios de Beers

Amiodarona
Antidepresivos tricíclicos
Antihistamínicos de primera generación
Antiinflamatorios no selectivos en uso crónico
Benzodiazepinas
Digoxina en primera línea en fibrilación auricular
Megestrol
Metoclopramida
Nitrofurantoina

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos potencialmente inapropiados con los criterios STOPP

Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada

Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase

AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día

Antihistamínicos de primera generación

Benzodiazepinas durante más de 4 semanas

Digoxina para la insuficiencia cardiaca

Diuréticos de asa en hipertensión

Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día

Neurolépticos como hipnóticos

Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves

Opioides pautados sin asociar laxantes

Sulfonilureas de larga duración de acción

Tabla 3. Ejemplos de medicamentos indicados cuando no exista contraindicación para su uso según los criterios START

Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica

Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes

Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica

Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática

Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía

Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica

Suplementos de fibra en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento

Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional

DESPRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS

Cuando se detectan medicamentos inapropiados, la respuesta apropiada puede ser tanto la sustitución por uno más apropiado como la retirada del fármaco inapropiado. De ahí que recientemente está creciendo en la literatura la investigación sobre la desprescripción. Se ha definido la desprescripción como el proceso de retirar medicamentos inapropiados, supervisado por un profesional sanitario, con el objetivo de reducir la polifarmacia y mejorar los resultados, reduciendo así la iatrogenia (33). Esto puede hacerse de muchas maneras, quizás la más citada es un protocolo de cinco pasos que propone: a) revisar toda la medicación y sus indicaciones, b) considerar los riesgos generales que comportan los fármacos en ese paciente concreto considerando su situación, función, esperanza de vida y prioridades, para determinar la intensidad de la desprescripción, c) evaluar el riesgo y beneficio actual y futuro de cada uno de los medicamentos usados, d) priorizar la retirada de los fármacos con peor relación beneficio/riesgo y menor riesgo de abstinencia o reagudización de la enfermedad, y e) monitorizar al paciente en busca de mejoría o de aparición de efectos adversos tras la retirada.

En los últimos años se han llevado a cabo un buen número de estudios sobre desprescripción de medicamentos concretos (34), grupos de fármacos de especial riesgo (35) o tras la revisión de toda la medicación, demostrando que es factible y puede hacerse de forma segura y bien tolerada, mejorando los resultados de salud e incluso la mortalidad (36,37), siendo factible incluso en cuidados paliativos (38). Aunque no está exenta de dificultades (39), en general la desprescripción es bien aceptada por médicos y pacientes (40,41) y parece ser coste-eficaz (42).

CONCLUSIÓN

Aunque los medicamentos han contribuido de forma significativa a mejorar la esperanza de vida, la salud y la calidad de vida, las personas mayores son especialmente susceptibles a sufrir efectos adversos, por muchas razones. El aumento de efectos adversos deteriora la relación entre riesgo y beneficio de los fármacos. Esto es especialmente cierto en personas frágiles o con multimorbilidad que toman un número elevado de medicamentos (polifarmacia), dado que la mayoría de las guías clínicas se han desarrollado para enfermedades concretas (14) y no contemplan las interacciones

entre las enfermedades y sus tratamientos, lo que causa considerable incertidumbre al prescriptor (43).

La investigación está demostrando recientemente los beneficios de la desprescripción de medicamentos en muchos resultados de salud, lo que sugiere que existe aún un importante campo de mejora en la prescripción médica, que puede mejorar el cumplimiento del objetivo hipocrático de no hacer daño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Castellano C, Cruz Jentoft AJ. Los medicamentos: un arma de dos filos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47:141.
2. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C *et al.* Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29:433-443.
3. WHO Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres (1971: Geneva S, Organization WH. *International Drug Monitoring: The Role of National Centres, Report of a WHO Meeting (Held in Geneva from 20 to 25 September 1971)*. World Health Organization, 1972. Acceso el 3 de agosto de 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
4. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL *et al.* Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med* 2021;12:463-473.
5. Lavan A, Eustace J, Dahly D *et al.* Incident adverse drug reactions in geriatric inpatients: a multicentred observational study. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:13-23.
6. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437-453.
7. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-2012.
8. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385-396.
9. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-1116.
10. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M *et al.* Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:361-367.
11. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1778-1780.
12. McLachlan AJ, Pont LG. Drug metabolism in older people--a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:175-180.

* Se ha elegido el término desprescripción y no deprescripción (también usado ampliamente) al considerarse más adecuado y ser la forma recomendada por el Diccionario de términos médicos de la RANME

13. Osanlou R, Walker L, Hughes DA *et al.* Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022;12:e055551.
14. Boyd CM, Darer J, Boulton C *et al.* Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716–724.
15. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL *et al.* Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2019;10:9–36.
16. Korb-Savoldelli V, Boussadi A, Durieux P *et al.* Prevalence of computerized physician order entry systems-related medication prescription errors: A systematic review. *Int J Med Inf* 2018;111:112–122.
17. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B *et al.* Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:734–738.
18. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M *et al.* Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1415–1427.
19. Santos AP a. L, Silva DT, Alves-Conceição V *et al.* Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:167–176.
20. Hanlon JT, Schumacher KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013;30:893–900.
21. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B *et al.* Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:4150–4172.
22. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I *et al.* Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–1832.
23. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–694.
24. Gallagher P, Ryan C, Byrne S *et al.* STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72–83.
25. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–218.
26. Delgado Silveira E, Montero Errasquin B, Muñoz García M *et al.* Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50:89–96.
27. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:15–22.
28. O'Mahony D, Gudmundsson A, Soiza RL *et al.* Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing* 2020;49:605–614.
29. Blum MR, Sallevelt BTGM, Spinewine A *et al.* Optimizing Therapy to Prevent Avoidable Hospital Admissions in Multimorbid Older Adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021;374:n1585.
30. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B *et al.* Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol* 2021;12:734045.
31. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C *et al.* STOPP-Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600–607.
32. Delgado-Silveira E, Mateos-Nozal J, Muñoz García M *et al.* Uso potencialmente inapropiado de fármacos en cuidados paliativos: versión en castellano de los criterios STOPP-Frail (STOPP-Pal). *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019;54:151–155.
33. Reeve E, Gnjdic D, Long J *et al.* A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254–1268.
34. Soni A, Thiagarajan A, Reeve J. Feasibility and effectiveness of deprescribing benzodiazepines and Z-drugs: systematic review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl* 2022, DOI: 10.1111/add.15997.
35. Lee J, Negm A, Peters R *et al.* Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e035978.
36. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM *et al.* Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35:3323–3332.
37. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM *et al.* A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr* 2021;21:258.
38. Cardona M, Stehlik P, Fawzy P *et al.* Effectiveness and sustainability of deprescribing for hospitalized older patients near end of life: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:81–91.
39. Doherty AJ, Boland P, Reed J *et al.* Barriers and facilitators to deprescribing in primary care: a systematic review. *BJGP Open* 2020;4:bjgpopen20X101096.
40. Weir KR, Ailabouni NJ, Schneider CR *et al.* Consumer Attitudes Towards Deprescribing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;77:1020–1034.
41. Chock YL, Wee YL, Gan SL *et al.* How Willing

- Are Patients or Their Caregivers to Deprescribe: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36:3830–3840.
42. Romano S, Figueira D, Teixeira I *et al*. Deprescribing Interventions among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Economic Evaluations. *PharmacoEconomics* 2022;40:269–295.
43. Damarell RA, Morgan DD, Tieman JJ. General practitioner strategies for managing patients with multimorbidity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative research. *BMC Fam Pract* 2020;21:131.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Cruz Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *An RANM*. 2022;139(02): 121–127. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev01

HIPOTENSIÓN EN HIPERTENSOS MAYORES TRATADOS. CARGA EPIDEMIOLÓGICA Y EFICIENCIA DE SU DETECCIÓN

HYPOTENSION IN OLDER TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS. EPIDEMIOLOGICAL BURDEN AND DETECTION EFFICIENCY

José R. Banegas

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Hipotensión arterial;
Epidemiología;
Personas mayores;
Detección.

Keywords:

Hypotension;
Epidemiology;
Elderly;
Detection.

Resumen

La hipotensión arterial (presión arterial sistólica/diastólica [PAS/PAD] ≥ 140 o/y ≥ 90 mmHg) es una entidad muy frecuente en personas mayores (prevalencia $>60\%$) y una de las primeras causas de muerte y discapacidad en el mundo. Los beneficios cardiovasculares, cerebrovasculares y renales de tratarla adecuadamente están abundantemente documentados por ensayos clínicos. Sin embargo, la reducción excesiva de la PA (e.g., postural o farmacológica), especialmente si es sostenida, es menos conocida aunque parece más frecuente de lo esperable y eficiente de detectar (con monitorización ambulatoria [MAPA] o auto-medición de la PA en el hogar [AMPA]). Algunos estudios asocian la hipotensión con mayor riesgo de cansancio, inestabilidad, caídas, enfermedad cardiovascular, deterioro renal y demencia. En pacientes mayores o frágiles con hipertensión tratada, se ha propuesto un margen de seguridad: "PAS/PAD de 130-139 (si se tolera)/70-79 mmHg", no debiéndose, en general, bajar de estos valores. La hipotensión ortostática (caída $>20/10$ mmHg de la PAS/PAD tras 1-3 minutos en bipedestación) y la hipotensión ambulatoria sostenida (PA diurna media $<110/70$ mmHg) pueden detectarse tomando la PA de pie en la consulta y con MAPA de 24 horas, respectivamente. Varios estudios sugieren que puede no haber un único objetivo terapéutico para todos los hipertensos porque la relación PA/desenlaces parece modificada por la edad del paciente, co-morbilidades, fármacos, etc, y la ignorancia de esto puede llevar a hipotensión y otros efectos deletéreos. El equilibrio entre eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico antihipertensivo lo logra el buen médico que practica una medicina personalizada, individualizando el tratamiento de cada uno de sus pacientes (que son genética, demográfica, fisiológica, metabólica, psicológica y culturalmente diferentes), conjugando las evidencias científicas actualizadas, su experiencia, el conocimiento integral del paciente (edad, co-morbilidades, etc), y las preferencias de éste o su cuidador. Gran parte de esta revisión está avalada por guías recientes de práctica clínica.

Abstract

Hypertension (systolic/diastolic blood pressure [SBP/DBP] ≥ 140 and/or ≥ 90 mmHg) is a very common condition in older people (prevalence $>60\%$) and one of the leading causes of death and disability worldwide. The cardiovascular, cerebrovascular, and renal benefits of treating it properly are abundantly supported by clinical trials. However, an excessive reduction in BP (e.g., postural or pharmacological), especially if it is sustained over time, is less known but apparently more frequent than expected and clinically-efficient to detect (e.g., with ambulatory monitoring [ABPM] or home-BP self-measurement). Some studies have associated hypotension with a greater risk of fatigue, dizziness, imbalance, falls, cardiovascular disease, kidney damage, and dementia. In older and frail patients with treated hypertension, some proposed safety margins are SBP/DBP of 130-139 (if tolerated)/70-79 mmHg and, in general, BP should not be reduced below these values. Orthostatic hypotension ($>20/10$ mmHg fall in SBP/DBP within 3 minutes of erect standing) and ambulatory hypotension (mean daytime BP $<110/70$ mmHg) can be detected measuring standing BP in the office and with 24-hour ABPM, respectively. Several studies suggest that there may not be a single treatment goal for all patients because the BP/outcome relation seems to be modified by the patient's age, co-morbidities, drugs, etc., and ignorance of this can lead to hypotension and other deleterious effects. The balance between efficacy and safety of the drug treatment of hypertension can be reasonably achieved by the good doctor practicing personalized medicine, individualizing the treatment of each of his older patients (who are genetic, demographic, physiological, metabolic, psychological, and culturally different), combining the updated scientific evidence, his/her experience and comprehensive knowledge of the patient (age, co-morbidities, etc), and the preferences of the patient or their caregiver. Most of this review is supported by some recent clinical practice guidelines.

Autor para la correspondencia

José R. Banegas

Dpto de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología.

U. Autónoma de Madrid y CIBERESP. Avda Arzobispo Morcillo, 4 · 28029 Madrid, España.

E-Mail: joseamon.banegas@uam.es

HIPOTENSIÓN EN HIPERTENSOS MAYORES TRATADOS

Banegas JR

An RANM. 2022;139(02): 128 - 134

INTRODUCCIÓN

La presión arterial (PA) elevada ($\geq 120/80$ mmHg), que incluye la hipertensión arterial (HTA o PA $\geq 140/90$ mmHg), es la primera causa de muerte y una de las primeras de discapacidad en el mundo (1). Las personas mayores (>65 -70 años) constituyen el grupo poblacional donde la HTA es más frecuente (prevalencia $>60\%$) y más difícil de controlar (1,2). El tratamiento antihipertensivo apropiado, no farmacológico y farmacológico, ha mostrado ampliamente beneficios cardiovasculares, cerebrovasculares, cognitivos y renales en todas las edades (3-8). Sin embargo, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos en el manejo de la HTA, el nivel de control alcanzado es todavía muy mejorable (no suele superar el 50% en hipertensos tratados) (1,2,6,8-10). El desafío para un mejor control gravita en el mayor empleo de las mejores tecnologías diagnósticas, i.e., la Monitorización Ambulatoria de la PA (MAPA) y la Auto-Medición de la PA en el hogar (AMPA), el seguimiento (en parte telemático) de los pacientes, el mayor y mejor uso de medidas de estilos de vida y de fármacos antihipertensivos, sin olvidar la prevención individual y poblacional (sobre todo sobre el exceso de peso, exceso de consumo de sal e inactividad física) (6,11-17).

Por otra parte, en las personas mayores con hipertensión tratada, al problema de la propia HTA y su control adecuado se puede añadir el problema de una excesiva reducción de la PA (sea de manera episódica o mantenida), que puede llevar a cifras de presión posiblemente inseguras (6,16,18-20). Por lo tanto, en estas personas es especialmente importante lograr un equilibrio entre eficacia y seguridad en cuanto a las cifras de PA a alcanzar. Es decir, ni llegar a estar frecuentemente hipotenso, con sus consecuencias en calidad, e incluso en cantidad, de vida, ni permanecer con una PA tan elevada que suponga un grave riesgo de muerte o discapacidad.

Este trabajo revisa la evidencia científica sobre la hipotensión arterial en personas mayores tratadas para su HTA, específicamente la hipotensión ambulatoria sostenida (detectable en la vida diaria), y enunciar unas propuestas y recomendaciones, teniendo como principio regulador una de las promesas del juramento Hipocrático, *primum non nocere*, es decir, el principio de no-maleficencia, fundamento de la ética médica al decir del profesor Gracia Guillén (21).

HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Los principales patrones de hipotensión ambulatoria son: la hipotensión espontánea, la postural (u ortostática [HO]), la postprandial y la inducida por fármacos (20). La hipotensión “episódica”

más conocida y frecuente es la HO, o bajada ≥ 20 mmHg de la PA sistólica (PAS) o ≥ 10 mmHg de la PA diastólica (PAD), entre 1 y 3 minutos tras pasar de la posición sentada a bipedestación (6,18). Pero la HO inicial también puede ocurrir <1 minuto tras estar de pie, o puede ser diferida más allá de los 3 minutos, y puede ser difícil de detectar con técnicas convencionales en el momento de la consulta médica (7). La hipotensión puede ocurrir en pacientes tratados y no tratados (7), y ocasionar o no síntomas (15).

La edad, ciertos fármacos y diversas enfermedades son factores de riesgo para la hipotensión. Las personas >65 años tienen más probabilidades de experimentar una caída repentina de la PA cuando se ponen de pie o justo después de comer. También puede ocurrir en pacientes con hipertensión tratada, especialmente cuando hay síntomas que sugieran hipotensión postural, y particularmente en pacientes mayores o con enfermedades neurodegenerativas (e.g., Parkinson, demencia) o diabetes (11,18). La reducción excesiva de la PA en hipertensos mayores o frágiles tratados, puede ocasionar caídas con consecuencias importantes (18-20). En particular, en algunos pacientes una reducción excesiva de la PA nocturna, puede provocar que los vasos cardíacos o cerebrales, ya comprometidos por aterosclerosis, dependan de un nivel crítico de PA para mantener una perfusión adecuada y ocurra hipo-perfusión de órganos importantes (20). El número de medicamentos tomados puede ser más predictivo de hipotensión postural que el fármaco individual o su clase (18). Si un paciente con hipotensión postural está tomando múltiples medicamentos, es probable que la interrupción de cualquiera de ellos reduzca los síntomas, y la elección del fármaco depende de las circunstancias individuales del paciente. Por ejemplo, si un paciente con insuficiencia cardíaca está tomando un beta-bloqueante, un inhibidor de la ECA y un alfa-bloqueante, y desarrolla hipotensión postural, sería razonable reducir la dosis (o suspender por completo) el alfa-bloqueante en primera instancia; el beta-bloqueante y el inhibidor de la ECA son más probablemente cardioprotectores y por lo tanto importantes para la insuficiencia cardíaca (18).

Además, la hipotensión postural puede deteriorar la calidad de vida (incluyendo cansancio, mareo e inestabilidad) y aumentar el riesgo de caídas, enfermedades cardiovasculares, depresión, demencia y muerte (18). Por ello, su detección precoz en pacientes con síntomas o ciertos factores de riesgo puede prevenir algunas de estas complicaciones.

En general, se podría decir que la HO es un marcador de PA baja durante periodos de tiempo más largos; esta última situación podría denominarse, en nuestra opinión, hipotensión ambula-

toria sostenida, en el sentido de que ocurre en promedio, durante el día o/y la noche de un día completo, y probablemente de forma mantenida en mayores periodos de tiempo. En este caso, la MAPA (o el AMPA) ayudan a confirmar la hipotensión, sintomática o no, debida a tratamiento excesivo (11) u otras causas, que no necesariamente innocua. Sin embargo, la exactitud de la MAPA para identificar episodios súbitos y cortos es limitada debido a la intermitencia de las mediciones de la PA (19).

SPRINT Y LA VUELTA AL «CUÁNTO MÁS BAJO, MEJOR»

¿Qué dicen los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de reducir la PA en hipertensos? El seminal ensayo SPRINT demostró que la reducción farmacológica intensiva de la PAS en hipertensos >50 años (incluyendo los >75 años) en alto riesgo cardiovascular y randomizados a PA <120 mmHg, consigue mayores beneficios cardiovasculares y de mortalidad total, que en los hipertensos randomizados a <140 mmHg (4,5,22). Sin embargo, la población SPRINT fue de hipertensos en alto riesgo cardiovascular y sin diabetes ni ictus previos, que no constituye más de un 20% de todos hipertensos (23), y la intervención no estuvo exenta de efectos secundarios (4,5,22).

Aunque de la experiencia de SPRINT uno podría colegir que “es mejor estar hipotenso que muerto”, hay que confrontar más finamente los beneficios frente a los daños. Esto se puede hacer utilizando métricas tipo NNT (número de pacientes que es necesario tratar durante un tiempo para evitar un evento adicional) y NNH (número de pacientes que es necesario tratar para que se produzca un evento secundario), y contando con las preferencias de los pacientes proporcionándoles una buena información. En definitiva, con la práctica de una medicina personalizada (o de precisión), en la que el buen médico no sigue ciegamente las guías de práctica clínica y una medicina defensiva para todos sus pacientes, sino que individualiza el tratamiento orientado por las evidencias científicas, su experiencia o casuística y la situación global del paciente, en diálogo con el mismo. Así, en pacientes >75 años en SPRINT (5), si calculamos los NNT y NNH obtenemos cifras de 80 y 77, respectivamente, es decir, es necesario tratar a 80 pacientes mayores con los antihipertensivos utilizados durante 5 años (el tiempo del ensayo) para prevenir un evento cardiovascular primario; y por cada 77 pacientes tratados se produce un efecto secundario asociado a la hipotensión, e.g., un fallo renal agudo (pérdida del 30-50% del filtrado glomerular estimado, aunque el resultado fue solo marginalmente significativo [$p=0,07$] y probablemente reversible parcialmente si se redujera un poco la medicación intensiva). Hay que decidir que se prefiere, e.g., beneficio probable a cambio de cierto posible daño. Aunque el paciente concreto tuviera más aversión al riesgo

de enfermar o morir de un episodio cardiovascular si no sigue el tratamiento intensivo, a costa de sufrir probablemente episodios hipotensivos o cierto deterioro de la función renal, la relación médico-paciente podría llevar a un compromiso muy individualizado y monitorizado, considerando todos los procesos del paciente, incluyendo su edad, su funcionalidad y su opinión informada.

¿QUÉ DICEN OTROS ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS?

No todos los ensayos coinciden con SPRINT. El ensayo HOPE-3 en hipertensos con edad media de 65 años y en riesgo cardiovascular moderado, solo encontró beneficios claros en PAS >140 mmHg (24). Sin embargo, un ensayo reciente en 8000 pacientes hipertensos chinos mayores (sin ictus previo), mostró la eficacia de una intervención intensa con objetivo de PAS 110-<130 mmHg frente a 130-<150 mmHg, aunque de nuevo hubo una mayor frecuencia de hipotensión en el grupo de intervención intensiva (25). Arguedas y cols realizaron un análisis de sensibilidad en una revisión sistemática, que incluyó solo ensayos con objetivo de PAS <130 mmHg frente a ensayos con objetivo <140 mmHg, y el único resultado significativo que obtuvieron fue un aumento de “otros eventos adversos graves” asociados con el objetivo inferior (26).

En los ensayos ONTARGET y TRANSCEND en pacientes con alto riesgo cardiovascular (27), se encontró que en pacientes >55 años con cardiopatía isquémica, con PAS alcanzada durante el tratamiento en rango óptimo (120-140 mmHg), donde se observó el menor riesgo cardiovascular (enfermedad o muerte cardiovascular), la PAD exhibe una curva en forma de J con riesgo aumentado por debajo de 70 mmHg y por encima de 80 mmHg. Aunque la curva J podría deberse a una causalidad reversa (comorbilidades, fragilidad y progresión de la enfermedad cardiovascular), efecto adverso por sobredosis de fármacos antihipertensivos o hipoperfusión cardíaca, estos datos sugieren que en la PAS óptima alcanzada, el riesgo aún se podría definir por la PAD baja o alta, y respaldan las pautas que tienen en cuenta la PAD en el control óptimo de la PAS.

¿QUÉ ES HIPOTENSIÓN AMBULATORIA O «HIPOTENSIÓN SOSTENIDA» EN HIPERTENSOS TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE? MAGNITUD Y DETECCIÓN.

Conceptualmente, y por analogía con la definición pragmática de hipertensión (28), se podría definir la hipotensión ambulatoria, en hipertensos tratados farmacológicamente, como cifras de PA persistentemente bajas, por debajo de las cuales los beneficios de tratar son superados por los

riesgos del tratamiento (calidad de vida, morbi-mortalidad y efectos secundarios). En otros términos, una PA tratada que en promedio es «sostenidamente baja» por el día o la noche en la vida cotidiana (medida con MAPA o AMPA) e «insegura» (curva J o U o síntomas). Más concretamente, y en ausencia de una definición consensuada de cifras de hipotensión ambulatoria, nuestro grupo ha propuesto partir de cifras de PA casual <110/70 mmHg en hipertensos tratados, derivadas de ensayos clínicos y estudios de cohorte (6,14,26,29,30) y utilizar sus equivalentes de PA ambulatoria por interpolaciones basadas en las guías norteamericanas de hipertensión y la literatura científica (6,14,29): <110/70 para la PA media diurna, <90/55 para la PA media nocturna y <105/65 mmHg para la media de 24 horas (29).

Basándonos en estas cifras, ¿cuál es la carga de hipotensión ambulatoria en hipertensos mayores tratados, y la eficiencia de su detección? En un estudio de base poblacional de nuestro grupo, el 21% de los hipertensos tratados >65 años tenían una PA ambulatoria diurna media <110/70 mmHg, y el 6% una PA nocturna media <90/55 mmHg (29). Esto se traduce en un número de 5 pacientes tratados que necesitarían ser explorados con MAPA diurna para detectar un caso de hipotensión diurna, y 18 para detectar un caso de hipotensión nocturna. Estos niveles de hipotensión ambulatoria en pacientes mayores tratados son más frecuentes que los reportados por ensayos clínicos (aunque la mayoría de éstos solo miden PA casual), y denotan que la MAPA diurna es altamente eficiente clínicamente (esfuerzo de la intervención diagnóstica) para detectar hipotensión. Además, existen importantes diferencias por sexo. Las mujeres mayores con HTA tratada farmacológicamente presentan hipotensión ambulatoria con mayor frecuencia que los varones pero, sin embargo mueren menos que ellos; las razones tienen que ver, al menos en parte, con un perfil cardiovascular de menor riesgo en las mujeres (e.g., menor consumo de tabaco y alcohol, menor frecuencia de diabetes, y menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares) (Banegas y cols, datos no publicados).

No obstante, precisamente por su mayor frecuencia de hipotensión, la detección es más eficiente clínicamente en las mujeres (se necesita un menor esfuerzo clínico, en el sentido de tener que poner MAPA a un menor número de mujeres que de varones, para detectar un caso de hipotensión ambulatoria).

¿CÓMO IDENTIFICAR QUÉ PACIENTES NO DEBEN TENER UN OBJETIVO DE PAS DE <120 MMHG?

¿Qué niveles de caída de la PAS se consideran «excesivos» durante el tratamiento antihipertensivo? Algunas guías de práctica clínica (31) consideran que durante el tratamiento inicial de adultos hipertensos, la PAS podría ser reducida

primero a 130 mmHg y, si no hay signos o se observa hipotensión, la PA debe reducirse aún más a 120 mmHg. Realmente, los pacientes con arterias rígidas (*arterial stiffness*), más frecuente en los más mayores, tienen una presión del pulso (PP = PAS-PAD) amplia, y el tratamiento de pacientes con una PP >60 mmHg hasta PAS de 120, empujaría la PAD a <60. Una PAD <60 mmHg con una PP >60 mmHg multiplica por 2 el riesgo de isquemia miocárdica subclínica y por 6 el riesgo de ictus (32).

Hay que recordar que prácticamente toda la perfusión miocárdica y más de la mitad de la perfusión cerebral ocurren durante la diástole. Pero en pacientes mayores, se debe tener cuidado con la posibilidad de caída excesiva de la PA si ésta se ha reducido a menos de 130 mmHg.

COMPLICACIONES DE LA HIPOTENSIÓN

Un episodio puntual de hipotensión postural puede producir, sobre todo en la persona mayor, cansancio, mareo, inestabilidad, desvanecimiento, síncope y caídas. En sentido más amplio, las repercusiones de la hipotensión son potencialmente múltiples: cardiovasculares, renales, neurológicas (incluyendo demencia, depresión y delirios), oftalmológicas (la perfusión ocular reducida por hipotensión podría contribuir al glaucoma), y otras (33-35).

La evidencia epidemiológica indica consistentemente que la PA alta, particularmente en las edades medias de la vida, es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en la vejez. Los datos combinados de los ensayos clínicos de reducción de la PA con fármacos sugieren un beneficio del control eficaz de la PA sobre el rendimiento cognitivo, con un posible momento ideal para el control inicial de la PA y las intervenciones alrededor de los 40 años de edad para maximizar la salud cerebral en la vejez [6]. Sin embargo, paralelamente, el tratamiento antihipertensivo debería calibrarse finamente para evitar la hipotensión (e.g., caída excesiva de la PA con el ortostatismo o por excesiva variabilidad de la PA), dado su efecto desfavorable sobre el rendimiento cognitivo. Posiblemente, el vínculo entre la hipotensión y la demencia puede ser la perfusión cerebral *per se* o su regulación (34,36,37).

En un metanálisis de estudios prospectivos sobre la influencia de la PA en los riesgos de trastornos cognitivos (38), se observó que en la vejez la PAS alta, la PAD baja, la variabilidad excesiva de la PA y la hipotensión ortostática se asociaron con un mayor riesgo de demencia. Afortunadamente, el uso de medicamentos antihipertensivos mostró una reducción del 21 % en el riesgo de demencia. Sin embargo, la dosis, duración y tipo óptimos para prevenir los trastornos cognitivos justifican mayor investigación [34].

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

Consonantemente con gran parte de lo expuesto y sugerido anteriormente, las recientes guías clínicas europeas sobre hipertensión y prevención cardiovascular indican como objetivos de PA en la consulta en hipertensos tratados >65-70 años, cifras <140/90 mmHg y, más concretamente alcanzar el rango de PAS de 130-139 (si se tolera) y PAD de 70-79 mmHg, independientemente de que se tenga o no diabetes, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica e ictus (salvo en fase aguda), con clase de evidencia I (6,7,17). En pacientes >80 años o con fragilidad, señalan que puede ser necesario una mayor individualización del tratamiento.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular muy importante, y el tratamiento apropiadamente indicado y decidido es crucial para prevenir o paliar complicaciones. Pero los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica son solo eso, recomendaciones, pero no rígidas normas a seguir. Por ello, en parte, los objetivos terapéuticos en hipertensión en algunas guías recientes tienden a marcar rangos de PA de seguridad (*safety boundaries*), para evitar las consecuencias dañinas de una reducción excesiva, condición que es frecuente y eficiente de detectar (e.g., con MAPA o AMPA). Por tanto, controlar apropiadamente la hipertensión no solo es una cuestión de eficacia (reducir la PA suficientemente) sino también de seguridad (evitar reducciones excesivas). En otras palabras, conseguir que los pacientes estén adecuadamente controlados pero no reducir excesivamente la PA al precio de síntomas y daños.

Varios estudios sugieren que puede no haber un único objetivo terapéutico óptimo para todos los pacientes porque la relación PA/desenlaces es posiblemente modificada por diversas covariables: edad del paciente (e incluso el sexo), co-morbilidades (enfermedad coronaria cardíaca, diabetes, enfermedad renal crónica, ictus previo, etc), factores anatómicos y fisiológicos (frecuencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda sistólica, etc), fármacos antihipertensivos y sus combinaciones, y desenlaces (*outcomes*) de interés (34,36,37,39). La ignorancia de esto puede llevar a hipotensión y otros efectos deletéreos. Por ejemplo, en personas hipertensas mayores (e.g., >70 años) con presiones de pulso amplias, la reducción de la PAS puede conllevar una PAD muy baja (<60 mmHg), lo que debería alertar al médico para detectar cualquier signo/síntoma adverso, especialmente por isquemia miocárdica. Ello aconseja individualizar el tratamiento practicando una medicina personalizada (o de precisión) conformando un perfil de riesgo para cada paciente, con sus

preferencias (o las del cuidador en su caso), pues los pacientes son genética, demográfica, fisiológica, metabólica, psicológica y culturalmente diferentes, eligiendo además terapias que optimicen los beneficios, minimicen los daños y mejoren la calidad de vida.

Es necesaria más y mejor investigación sobre a quién tratar y los objetivos óptimos, sobre todo en pacientes más mayores o frágiles, un mejor y más amplio manejo de tecnologías validadas como MAPA y AMPA en la práctica clínica (40,41), y la mejor caracterización del perfil de riesgo de cada paciente (42). Sin olvidar que opciones de manejo “no farmacológico” son efectivas y seguras en reducir los síntomas de hipotensión y el riesgo de caída (18).

AGRADECIMIENTOS

Al profesor D. Juan del Rey Calero, nuestro maestro. A los investigadores del Grupo de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional de la Universidad Autónoma de Madrid y CIBERESP. Trabajo financiado por proyectos FIS 19/665 y 22/1164 (Instituto de Salud Carlos III y FEDER/FSE). A los compañeros académicos de la RANM, que con sus amables e incisivas preguntas, me han permitido mejorar este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980.
2. Banegas JR, Gijón-Conde T. Hypertension: The most common chronic health problem in Spain. A call to action. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022;39(3):121-127. doi: 10.1016/j.hipert.2022.03.004. Epub 2022 May 20.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369. Epub 2008 Mar 31.
4. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 21;377(25):2506.
5. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673-2682 (y Suppl2).

6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. PMID: 30165516.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
8. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:785-802.
9. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
10. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Reclassification of Hypertension Prevalence and Control in Older People in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(6):453-461. doi: 10.1111/jch.12525. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25779903.
11. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39:1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.
12. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36:199-212.
13. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-420. doi: 10.1001/jama.2019.9811.
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 ;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e136-e139. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):e33. PMID: 29133354.
15. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136] Published: 28 August 2019 Last updated: 18 March 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng136 Accessed 26 may 2022.
17. Orozco-Beltrán D, Brotons-Cuixart C, Banegas JR, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2022. Aten Primaria. 2022 (en prensa).
18. Gilani A, Juraschek SP, Belanger MJ, Vowles JE, Wannamethee SG. Postural hypotension. *BMJ* 2021;373:n922. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n922>
19. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-1768. 18doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
20. O'Brien E, Kario K, Staessen JA, de la Sierra A, Ohkubo T. Patterns of ambulatory blood pressure: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1112-1115.
21. Gracia Guillén, D. Primum non nocere. El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica; con contestación del Excmo Sr. D. Pedro Laín Entralgo (3 de abril de 1990). Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1990.
22. SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1921-1930. doi: 10.1056/NEJMoa1901281.
23. Ruiz-Hurtado G, Banegas JR, Sarafidis PA, Volpe M, Williams B, Ruilope LM. Has the SPRINT trial introduced a new blood-pressure goal in hypertension? *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(9):560-566. doi: 10.1038/nrcardio.2017.74.
24. Lonn E, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. .
25. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437
26. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17;12(12):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.
27. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3105-3114. doi: 10.1093/eurheartj/ehy287.

28. Evans JG, Rose G. Br Med Bull. 1971;27(1):37-42. Hypertension. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070812.
29. Sánchez-Martínez M, López-García E, Guallar-Castillón P, et al. Home and ambulatory blood pressure levels below target range and clinical effort to detect this condition: a population-based study in older treated hypertensives. Age Ageing. 2022;51(2):afab236. doi: 10.1093/ageing/afab236.
30. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos MT, Banegas JR, et al. Walking speed and high blood pressure mortality risk in a Spanish elderly population. J Hum Hypertens. 2015;29(9):566-572. doi: 10.1038/jhh.2015.32.
31. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Hypertension Research (2019) 42:1235-1481. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>
32. Spence JD, Müller LO, Blanco PJ. How to identify which patients should not have a systolic blood pressure target of <120 mmHg. Eur Heart J. 2022;43(6):538-539. doi: 10.1093/eurheartj/ehab552.
33. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. J Am Geriatr Soc 2008;56:1816-1820.
34. Argulian E, Grossman E, Messerli FH. Misconceptions and facts about treating hypertension. Am J Med. 2015;128(5):450-455. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.015.
35. Lee SSY, Mackey DA. Glaucoma – risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. Maturitas 2022;163:15-22. doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.002
36. Messerli FH, Streit S, Grodzicki T. The oldest old: does hypertension become essential again? Eur Heart J. 2018;39(33):3144-3146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy525.
37. Messerli FH, Brguljan J, Rexhaj E, Sever P, Pocock S, Taddei S. Lowering systolic blood pressure to 120 mmHg or The Lancet's true grit. Eur Heart J. 2021;42(21):2052-2059. doi: 10.1093/eurheartj/ehab013.
38. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, Tan L, Yu JT. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. Hypertension. 2020;76(1):217-225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993. Epub 2020 May 26.
39. Zhang ZY, Yu YL, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy: Controversies in Hypertension - Con Side of the Argument. Hypertension. 2021;77(3):788-798. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12858.
40. Gorostidi M, Banegas JR, Sierra A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice. The Spanish ABPM Registry experience. Eur J Clin Invest 2016;46:92-98.
41. Martín-Rioboó E, Pérula de Torres LA, Banegas JR, et al; MAMPA, PAPPs Study Groups. Knowledge, availability, and use of ambulatory and home blood pressure monitoring in primary care in Spain: the MAMPA study. J Hypertens. 2018;36(5):1051-1058. doi: 10.1097/HJH.0000000000001673.
42. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009;54:3-10.

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.

Si desea citar nuestro artículo:

Banegas JR. Hipotensión en hipertensos mayores tratados. Carga epidemiológica y eficiencia de su detección. An RANM. 2022;139(02): 121-134. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev02

REVISIÓN

MELATONINA : BASES CIENTÍFICAS PARA SU USO EN EL COVID 19

SCIENTIFIC BASIS FOR THE USE OF MELATONIN IN COVID 19

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández^{1,2}; Lisa Rancan²; Sergio Paredes²; Elena Vara²; Miguel Sánchez García^{2,3}.

¹ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Endocrinología Experimental

² Dptos de Fisiología, y Bioquímica y Biología Molecular y Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.

³ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Intensiva

Palabras clave:

Covid 19;
Infección;
Carga viral;
Melatonina;
Inflamación;
Estrés oxidativo;
Apoptosis.

Keywords:

Covid 19;
Infection;
Viral load;
Melatonin;
Inflammation;
Oxidative stress;
Apoptosis.

Resumen

La Melatonina es una hormona que actúa facilitando la aparición del sueño fisiológico. Además presenta potentes acciones antiinflamatoria y antioxidante, con lo que ha demostrado ya ser capaz de ejercer efectos muy beneficioso sobre las alteraciones ligadas al envejecimiento que aparecen en el sistema cardiovascular y especialmente en pulmón, donde nuestro grupo ha podido constatar un efecto protector frente a procesos de estrés oxidativo, inflamatorios y de muerte celular programada (apoptosis).. Aunque no es una sustancia antivírica, sin embargo ha demostrado tener efectos muy positivos en algunos modelos experimentales de infección por virus disminuyendo la carga viral y también reduciendo la oxidación y la inflamación con lo que atenúa la gravedad de la enfermedad. En el COVID 19 es capaz también de interferir en el proceso infeccioso que ocurre a través de los receptores de ACE2 y de EGF pues es capaz de bloquear dichas interacciones con lo que disminuye la viremia. Concretamente reduce la actividad del inflammasoma NLRP3 con lo que bloquea la liberación masiva de citoquinas disminuyendo el proceso inflamatorio lo que supone una mejoría de la evolución de la enfermedad. Por todo ello la melatonina puede desempeñar un importante papel en el tratamiento del COVID 19.

Abstract

Melatonin is a hormone that acts facilitating the appearance of physiological sleep. It has also a very evident antiinflammatory and antioxidant capacities that result in beneficial actions on the aging processes in the cardiovascular system and in the lungs where our group has detected a protective action against oxidative stress, inflammation and apoptosis. Although melatonin is not viricidal by itself in some models of viral infections it has demonstrated its ability to reduce viral load and also inflammation and oxidation, reducing the severity of the disease. In COVID 19 melatonin has been shown to be able to interfere with the infectious process that takes place through ACE2 and EGF receptors being able to block these interactions thus reducing viremia. It is able to block the activation of the NLRP3 inflammasome thus dramatically reducing the massive secretion of cytokines and markedly reducing hyperinflammation and apoptosis leading to a better evolution of the disease. For all these reasons melatonin could play an important role in the treatment of COVID 19.

INTRODUCCIÓN

La melatonina es una hormona de naturaleza indólica secretada básicamente por la glándula pineal pero también por otros órganos y tejidos. La melatonina pineal está directamente implicada en la regulación de los ritmos biológicos, mientras que la de origen extrapineal ha sido objeto de mucha mayor atención a raíz del descubrimiento de sus

muy destacadas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Es capaz de atravesar las membranas celulares con facilidad, llegando hasta las mitocondrias que es donde se producen la mayoría de los radicales libres(1)

La función más conocida de la melatonina es su papel regulador de los ciclos biológicos, a través de una acción como de “reloj biológico” ((2,3,4) Por lo que sus acciones juegan un papel en la inducción del

Autor para la correspondencia

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: guerres@med.ucm.es

sueño y la sincronización circadiana, entre otras. En ese sentido desde Julio de 2007 está registrado tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como por la agencia española del medicamento como fármaco para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

Desde la década de los 90 (5,6) se sabe que la melatonina es también capaz de neutralizar directamente diversas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, (2,3,7,8) como hemos podido comprobar ampliamente en nuestro grupo (9).

Al lado de todas estas propiedades bloqueantes directas, la melatonina estimula además toda una serie de enzimas antioxidantes incluyendo superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GRd), (7;8) e inhibe además la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) haciendo posible luchar contra los radicales libres de manera efectiva y contra la inflamación, apoptosis y además alteraciones relacionadas con la edad como también hemos visto nosotros (9,10,11)

Los niveles plasmáticos de melatonina comienzan un descenso a partir de los 25-35 años en los seres humanos, y a la edad de 40-60 años se alcanzan unos niveles que son un 35-50% de los presentes en individuos jóvenes (3,12). Como la melatonina se produce en la glándula pineal fundamentalmente durante la oscuridad generando un pico secretorio que disminuye de manera más evidente todavía con la edad (13).

Es precisamente la disminución de sus niveles con la edad lo que motiva pérdida de la capacidad de defensa inmunitaria que parece contribuir de manera señalada a la patogenia de muchas enfermedades vinculadas al proceso de envejecimiento.

Es probablemente la disminución de melatonina que ocurre durante el envejecimiento fisiológico y también durante el transcurso de muchas enfermedades asociadas a él, que puede observarse la presencia creciente de un proceso inflamatorio de bajo grado con aumento de las citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas, que a la larga serán responsables del deterioro paulatino de los tejidos y del agravamiento de la enfermedad. De hecho en estudios previos de nuestro grupo se puede ver que en los ratones SAMP8 el envejecimiento acelerado produce un aumento de las citoquinas inflamatorias (Factor de necrosis tumoral (TNF- α), Interleuquina 1 β (IL-1 β), Interleuquina 2 (IL-2), Interleuquina 6 (IL-6) y Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1) en el corazón (14,15) y en el pulmón (16) y también en el páncreas con un descenso en la expresión de IL-10 antiinflamatoria (17).

Los niveles de expresión del factor nuclear kappa B (NFkB) que están íntimamente relacionados con la inflamación también se encuentran aumentados en diversos tejidos (18) lo que facilita la inflamación.

En los organismos saludables existe un equilibrio entre apoptosis y proliferación celular (19). Sin embargo en el envejecimiento o enfermedades

varias predominan los procesos apoptóticos que pueden llegar a alterar las funciones fisiológicas de los distintos órganos y sistemas. Tanto en el envejecimiento como en procesos patológicos los marcadores pro-apoptóticos aumentan significativamente mientras que Bcl-2 antiapoptótica disminuye, por lo tanto el equilibrio se encuentra desplazado hacia la muerte celular (20).

MELATONINA Y PULMÓN

El proceso de envejecimiento se asocia con un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo que precisamente en el pulmón es particularmente importante en virtud del contacto permanente de sus estructuras tisulares con el oxígeno del aire atmosférico. Hemos estudiado el envejecimiento pulmonar investigando diversos marcadores de inflamación y también de apoptosis en un modelo de ratón el SAMP8 que presentan un envejecimiento acelerado. Se pudo constatar un aumento significativo de TNF- α , IL-1 β , NFkB2, 8 hidróxi guanosina (8-OHG) y Hemoxigenasa 1 (HO-1) en el tejido pulmonar de los animales viejos al compararlos con los jóvenes o con sus controles los ratones SAMR1. Tras 30 días de tratamiento con melatonina oral se produjo una reducción significativa de todos sus parámetros inflamatorios oxidativos y apoptóticos incrementados, a la vez que se restablecían los de BCL2 antiapoptóticos. El envejecimiento del pulmón se asocia también con un aumento de las lesiones en el RNA que se manifiestan como aumentos de 8-OHG que no aparecían en los animales tratados con melatonina (16).

Todos estos datos apoyan firmemente el hecho que melatonina es capaz de reducir los efectos inflamatorios, oxidativos y apoptóticos asociados al envejecimiento pulmonar protegiéndolos de las lesiones vinculadas con la edad (16).

SISTEMA INMUNITARIO

Muchos investigadores incluyendo nuestro grupo han visto que el envejecimiento se asocia a una cierta situación de inmunosenescencia, con una disminución marcada de la proliferación de células T y la producción de IL-1, 2 y 6 tanto en animales de experimentación como en humanos, y esto se asocia precisamente a una mayor susceptibilidad a infecciones que a su vez son la causa de una mortalidad aumentada en los mismos (21).

Con la edad la actividad de las Células asesinas por naturaleza (NK) disminuye lo que explicaría la mayor frecuencia de cáncer y de infecciones con el envejecimiento. Además también disminuye la capacidad quimiotáctica con la edad (22).

La administración de melatonina oral es capaz de restablecer en animales viejos los valores de respuesta

inmunitaria de animales mucho más jóvenes (21) con lo que los protege de enfermedades fundamentalmente infecciosas.

MELATONINA Y COVID 19

El COVID-19 que se inició a finales de 2019 en Wuhan, China se ha convertido en una pandemia con millones de pacientes infectados por todo el mundo y con una elevada mortalidad que ha conducido al fallecimiento de millones de personas en todo el mundo (23,24). Se trata fundamentalmente del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave SARS COV 2 que presenta también afectación de otras estructuras del organismo, como pueden ser el corazón o incluso el cerebro. La inflamación excesiva con una respuesta inmunitaria innata exagerada así como aumento del estrés oxidativo exagerado contribuyen a la patogenia de la enfermedad COVID 19 (23). Se produce una liberación masiva de citoquinas, que a su vez desencadena la lesión pulmonar aguda que deviene en un síndrome de distrés respiratorio y frecuentemente a la muerte. Además los pacientes COVID 19 tienen alterada la respuesta inmunitaria. (23,24) lo que conduce a una inflamación excesiva y la activación de la denominada “tormenta de citoquinas” responsable del agravamiento de la enfermedad.

La melatonina, que tiene unas muy destacadas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, es capaz de ejercer un efecto protector contra el distrés respiratorio, la permeabilidad vascular, y además mejora la calidad del sueño y reduce la ansiedad lo que beneficia la evolución clínica de los pacientes con COVID 19. Desde la aparición de la pandemia de COVID 19 apuntamos a su utilización en esta enfermedad, ya que uno de los problemas desencadenantes de los agravamientos de la misma era precisamente la activación del inflammasoma NLRP3 que desencadena una “tormenta de citoquinas” en el organismo que se potencia por una respuesta excesiva de la inmunidad innata a la infección. Todas estas reacciones se ha comprobado que son perfectamente controlable por la melatonina (20).

De hecho muy pronto empezaron a aparecer trabajos justificando su utilización tanto en prevención como en tratamiento del COVID 19 (25,26, 27).

La melatonina puede interferir también con alguno de los mecanismos que facilitan la entrada del virus SARS COV 2 al interior celular por lo que puede ser también útil para prevenir la infección.

El virus SARS-COV-2 entra en las células epiteliales pulmonares o en otros tejidos anclándose al receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) (28). De esta forma a la vez que se produce la fijación del virus a la célula también inactiva el sistema ACE2/angiotensina (1-7)/Mas con lo que se potencia la acción de la angiotensina II y esto determina las lesiones tisulares varias. El receptor ACE2 está en la membrana celular unida a la calmodulina. La melatonina bloquea a la calmodulina con lo que el receptor

se suelta de la membrana y deja de ser capaz de facilitarle la entrada al virus (29,30).

La melatonina podría considerarse pues como un inhibidor indirecto del acoplamiento entre ACE2 y -SARS-COV-2 durante el proceso de la infección (30,31) bloqueando la calmodulina (31,32,33) que mantiene el ACE2 en la membrana (34) con lo que conseguimos una reducción importante de la carga viral (25). También hay un estudio reciente que informa del importante papel que juega el receptor del Factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el proceso de replicación del virus SARS-CoV-2 en las células infectadas (35), de manera que el bloqueo de dicha interacción impide la replicación del virus hasta que el punto de haberse convertido en una diana terapéutica importante. La melatonina ha demostrado poder interferir eficazmente en la vía EGF para bloquear la acción infectiva (36).

La melatonina no es antivírica pero ha demostrado presentar acciones indirectas de ese tipo [25] debido a sus acciones antiinflamatorias, antioxidantes y efectos potenciadores del sistema inmunitario (21, 37, 38). La utilización de la melatonina en ratones infectados con el virus de la encefalitis determina una disminución de la viremia de la parálisis, de mortalidad y de la carga viral (39). Todos estos hechos además de los recientemente resumidos por Reiter et al. (26), apoyan el uso de la melatonina en enfermedades virales. También las acciones antiinflamatoria, anti-oxidante y estimulante del sistema inmunitario apoyan su efecto de mejorar la evolución de la enfermedad.

Sin embargo es muy importante la dosis de melatonina a utilizar. Por ejemplo en el trabajo de García García et al. (40) se pretende prevenir la infección por SARS COV 2 en sanitarios utilizando 2 mg de melatonina y no se consiguen resultados positivos. Esto es debido a que la dosis de melatonina necesaria para inhibir la tormenta de citoquinas es muy superior a la necesaria para inducir el sueño como es el caso de la dosis utilizada en este estudio.

Hay sin embargo otros estudios que con dosis de 9 mg diarias consiguen efectos beneficiosos en el COVID 19 (41).

Se ha podido comprobar experimentalmente que para restablecer los valores preischemia hepática de TNF alfa o de IL1 B la dosis necesaria es de 50 mg / kilo en rata lo que equivale a una dosis entre 50 y 100 mg en la especie humana que es la que hemos utilizado en el estudio cuasi experimental que hemos llevado a cabo.

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico abierto de diseño cuasi experimental en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos, en el que se está evaluando la seguridad y eficacia de una dosis de 50, 100 o 200 mg de melatonina oral diaria en pacientes con COVID-19 grave. En los 350 pacientes críticos ingresados en la UCI del Hospital Clínico San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid (Prof Miguel Sánchez), que han recibido melatonina, hasta la fecha no se han detectado ninguna alerta de seguridad y han tenido excelentes resultados.

CONCLUSIONES

La gran cantidad de información importante de que disponemos a propósito de los efectos beneficiosos de la melatonina en la enfermedad por SARS COV 2 y que hemos mencionado a lo largo de este trabajo unido a la ausencia de efectos secundarios hacen a la melatonina un excelente candidato para el tratamiento del COVID19.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardinali D, Brusco L, Cutrera R. Ritmos biológicos. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, eds. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis; 2000, p. 163-189.
- Reiter RJ. Melatonin: Clinical relevance: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003; 17: 273-285.
- Acuña Castroviejo D, Escames G. Melatonina. En: Tresguerres JAF, ed. Fisiología humana. New York: Mc Graw Hill Interamericana; 2020.
- Golombek D Cardinali D. Ritmos circadianos. En: Tresguerres JAF, ed. Fisiología humana. 5ª ed. New York: Mc Graw Hill; 2020.
- Ianas O, Olinescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. Endocrinologie. 1991; 29: 147-153.
- Tan D, Chen L, Poeggeler B, Manchester L, Reiter R. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. Endocr J. 1993; 1: 60-87.
- Reiter RJ, Tan D, Kim SJ et al. Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats. Mech Ageing Dev. 1999; 110: 157-173.
- Reiter RJ, D X Tan, S Burkhardt. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: Amelioration with melatonin. Mech Ageing Dev. 2002; 123: 1007-1019.
- Kireev RA, Tresguerres AC, García C et al. Hormonal regulation of pro-inflammatory and lipid peroxidation processes in liver of old ovariectomized female rats. Biogerontology. 2010; 11(2): 229-243.
- Kireev RA, Tresguerres AF, Vara E, Ariznavarreta C, Tresguerres JA. Effect of chronic treatments with GH, melatonin, estrogens and phytoestrogens on oxidative stress parameters in liver from aged female rats. Biogerontology. 2007; 8(5): 469-482.
- Kireev RA, Bitoun S, Vara E, Tresguerres AF. Melatonin treatment protects steatotic liver after ischemia/reperfusion by diminishing inflammation, oxidative stress and apoptosis. Clinical Nutrition. 2013; 32: S45-S46.
- Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, van den Heuvel C, Rogers N. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: New results and a critical review of the literature. J Pineal Res. 1999; 27(4): 210-220.
- Magri F, Sarra S, Cinchetti W, V et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. J Pineal Res. 2004; 36(4): 256-261.
- Forman K, Vara E, García C et al. Beneficial effects of melatonin treatment on the cardiologic alterations in a murine model of accelerated aging. J Pineal Res. 2010; 49(3): 312-320.
- Paredes SD, Forman KA, García C, Vara E, Escames G, Tresguerres JA. Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Invest. 2014; 18(2): 79-88.
- Puig A, Rancan L, Paredes SD et al. Melatonin decreases the expression of inflammation and apoptosis markers in the lung of a senescence-accelerated mice model. Exp Gerontol. 2016; 75: 1-7.
- Cuesta S, Kireev R, García C et al. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model. Mech Ageing Dev. 2011; 132(11-12): 573-582.
- Forman K, Vara E, García C et al. Influence of aging and growth hormone on different members of the NFkB family and Ikb expression in the heart from a murine model of senescence-accelerated aging. Exp Gerontol. 2016; 73: 114-120.
- Heimberg H, Heremans Y, Jobin C et al. Inhibition of cytokine-induced NF-kappaB activation by adenovirus-mediated expression of a NF-kappaB super-repressor prevents beta-cell apoptosis. Diabetes. 2001; 50(10): 2219-2224.
- Tresguerres JAF, Kireev R, Forman K, Cuesta S, Tresguerres AF, Vara E. Effect of chronic melatonin administration on several physiological parameters from old wistar rats and Samp8 mice. Current Aging Science. 2012; 5(3): 240-251.
- De la Fuente M, Baeza I, Guayerbas N et al. Changes with ageing in several leukocyte functions of male and female rats. Biogerontology. 2004; 5(6): 389-400.
- Malaguarnera L, Ferlito L, Imbesi RM et al. Immunosenescence: a review. Arch Gerontol Geriatr. 2001; 32(1): 1-14.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, Lancet. 2020;395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cardinali DP. High doses of melatonin as a potential therapeutic tool for the neurologic sequels of covid-19 infection. Melatonin Res. 2020; 3: 311-317.
- Reiter RJ, Sharma R Ma Q et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: Advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. Melatonin Res. 2020; 3: 362-379.
- Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Me-

- latonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020; 250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
28. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem.* 2004; 279(5): 3197-3201.
 29. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444-1448.
 30. Gurwitz, D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 537-540.
 31. Benítez-King G, Ríos A, Martínez A, Antón-Tay F. In vitro inhibition of Ca²⁺/calmodulin dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1996; 1290(2): 191-196.
 32. Benítez-King G, Huerto-Delgadillo L, Antón-Tay F. Binding of 3H-melatonin to calmodulin. *Life Sci.* 1993; 53: 201-207.
 33. Romero MP, García-Perganeda A, Guerrero JM, Osuna C. Membrane bound calmodulin in *Xenopus Laevis* oocytes as a novel binding domain for melatonin. *FASEB J.* 1998;12(13): 1401-1408. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fasebj.12.13.1401>
 34. Lambert DW, Clarke NE, Hooper NM, Turner AJ. Calmodulin interacts with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and inhibits the shedding of its ectodomain. *FEBS Lett.* 2008; 582(2): 385-390.
 35. Klann K, Bojkova D, Tascher G, Ciesek S, Münch C, Cinatl J. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. *Mol Cell.* 2020; 80(1):164-174.e4. doi: 10.1016/j.molcel.2020.08.006.
 36. Tesarik J. Melatonin attenuates GRF signaling required for SARS-CoV-2 replication. *Melatonin Res.* 2020; 3(4): 534-537.
 37. Boga JA, Coto-Montes A, Rosales-Corral SA, Tan D-X, Reiter RJ. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? *Rev Med Virol.* 2012; 22(5): 323-338.
 38. Anderson G, Maes M, Markus RP, Rodriguez M. Ebola virus: Melatonin as a readily available treatment option. *J Med Virol.* 2015; 87(4): 537-543. <https://doi.org/10.1002/jmv.24130>
 39. Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Coni A. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. *Arch Virol.* 1995; 140(2): 223-230. <https://doi.org/10.1007/bf01309858>
 40. García-García I, Seco-Meseguer E, Ruiz-Seco P et al. Melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers: a randomized clinical trial. *J Clin Med.* 2022; 11(4): 1139. doi: 10.3390/jcm11041139
 41. Bagheri M, Izadi M, Saeedi-Boroujeni A et al. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patients with COVID 19: a randomized double blind clinical trial. *Arch Medical Research.* 2022; 53: 79-85.

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-Tresguerres JA, Rancan L, Paredes S, Vara E, Sánchez García M. Melatonina: bases científicas para su uso en el Covid 19. *An RANM.* 2022;139(02): 135–139. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev03

MODELOS EXPERIMENTALES EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPTOGÉNESIS

EXPERIMENTAL MODELS IN THE STUDY OF EPILEPTOGENESIS

Miguel A. Pozo¹; Nira Hernández-Martín²; Pablo Bascuñana³; Rubén Fernández de la Rosa⁴; Francisca Gómez⁵; Eduardo D. Martín⁶; Luis García-García⁷.

¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina e Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid. Académico Correspondiente de la RANME.

² Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid.

³ Instituto de Investigaciones Sanitarias, Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

⁴ Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid.

⁵ Dpto. de Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia e Instituto Pluridisciplinar, U. Complutense de Madrid.

⁶ Laboratorio de Neurofisiología y Plasticidad Sináptica. Instituto Cajal. CSIC, Madrid.

⁷ Dpto. de Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia e Instituto Pluridisciplinar, U. Complutense de Madrid.

Palabras clave:

Epileptogénesis;
Hipometabolismo;
Tomografía por
emisión de positrones;
Activación glial;
DREADDs.

Keywords:

Epileptogenesis;
Hypometabolism;
Positron emission
tomography;
Glia reactivity;
DREADDs.

Resumen

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por la aparición espontánea y recurrente de crisis epilépticas, consecuencia de una actividad neuronal anómala, excesiva y sincrónica en el cerebro. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más común de epilepsia focal en adultos estando caracterizada por esclerosis hipocampal, gliosis reactiva, neurodegeneración y reorganización sináptica. Los modelos animales de ELT basados en la administración de agentes convulsivantes desencadenan un *status epilépticus* (SE) que progresa hacia la aparición de crisis epilépticas recurrentes espontáneas. Entre éstos, se encuentran los inducidos por la administración sistémica de pilocarpina o por inyección intrahipocámpal de ácido kaínico que se caracterizan por 3 fases claramente definidas: (i) crisis aguda de SE; (ii) periodo latente y (iii) aparición de crisis espontáneas recurrentes. Estos modelos no sólo reproducen la mayoría de las características neuropatológicas de la ELT sino que permiten identificar biomarcadores de epileptogénesis y potenciales dianas farmacológicas. El uso de técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) con el radiotrazador ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) identifica hipometabolismo cerebral en el periodo latente que no sólo localiza el foco epiléptico sino que es un biomarcador de diagnóstico precoz. Otras técnicas de neuroimagen permiten detectar entre otros, biomarcadores de neuroinflamación, de alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de activación astrocitaria, todos ellos asociados a la epileptogénesis. Por último, el uso de la quimiogenética mediante tecnología DREADDs (*Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*) en modelos murinos permite modular la actividad astrocitaria siendo una herramienta novedosa que considera la contribución del papel de los astrocitos en las alteraciones metabólicas cerebrales en la epileptogénesis.

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by spontaneous recurrently occurring epileptic seizures as a consequence of abnormal, excessive and synchronous neuronal activity in the brain. Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of focal epilepsy in adults, being characterized by hippocampal sclerosis, reactive gliosis, neurodegeneration, and synaptic reorganization. Animal models of TLE based on the administration of convulsive agents trigger a status epilepticus (SE) that progresses towards the occurrence of spontaneous recurrent seizures. Among these models are those induced by the systemic administration of pilocarpine or by intrahippocampal injection of kainic acid, both being characterized by 3 clearly defined phases: (i) acute SE seizures; (ii) latent period and (iii) occurrence of recurrent spontaneous seizures. These models not only reproduce most of the neuropathological TLE features but also allow for the identification of biomarkers of epileptogenesis and potential pharmacological targets. The use of neuroimaging techniques such as positron emission tomography (PET) with the radiotracer ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) identifies brain hypometabolism in the latent period that not only localizes the epileptic focus but is also an biomarker of early diagnosis. Other neuroimaging techniques allow for detecting, among others, biomarkers of neuroinflammation, alterations in the permeability of the blood-brain barrier and astrocytic activation, all of them associated with epileptogenesis. Finally, the use of chemogenetics through DREADDs (*Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*) technology in murine models leads to targeted modulation of astrocytic activity, being a novel tool that considers the contribution of the astrocytes role in brain metabolic alterations in epileptogenesis.

Autor para la correspondencia

Miguel A. Pozo
Paseo Juan XXIII, 1- 28040 Madrid
Tlf.: +34 91 394 32 94 | E-Mail: pozo@ucm.es

1. EPILEPSIA Y EPILEPTOGÉNESIS

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica y heterogénea caracterizada clínicamente por una predisposición a padecer crisis epilépticas recurrentes, entendiendo éstas como episodios paroxísticos de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala, excesiva y sincrónica en el cerebro (1). Tiene una prevalencia aproximada a nivel mundial del 0.5 al 2%. Cada año se diagnostican unos 2,4 millones de nuevos casos. En Europa hay 6 millones de pacientes diagnosticados con epilepsia suponiendo un coste económico estimado de 15.500 millones € anuales para el sistema sanitario. En España se estima que hay 400.000 pacientes, siendo una de las enfermedades que más afecta a la calidad de vida del paciente según la Sociedad Española de Neurología (<https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link270.pdf>). Este manuscrito tiene como objetivo revisar el proceso de epileptogénesis mediante el uso de técnicas de neuroimagen en modelos animales. Además, se presentan resultados de nuestro laboratorio que sugieren un papel homeostático de la glía en las alteraciones metabólicas que acompañan a la epileptogénesis.

Las crisis epilépticas se clasifican en base a diferentes características. Así, según su inicio, se clasifican en crisis focales, generalizadas o de inicio no determinado. Dependiendo del área cerebral afectada y la sintomatología predominante, las crisis pueden ser motoras, sensoriales, autonómicas o psíquicas. Atendiendo a su etiología, las crisis pueden ser genéticas, secundarias a una lesión estructural, infecciosas, metabólicas, inmunes o idiopáticas si no existe una causa definida. La distribución por edades de la incidencia de las crisis epilépticas presenta un máximo en la primera infancia y otro en la vejez (2). En el periodo neonatal y primera infancia, las causas potenciales incluyen los traumatismos, infecciones, encefalopatías hipóxico-isquémicas, anomalías congénitas, trastornos metabólicos y convulsiones febriles. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT), junto con otros síndromes epilépticos idiopáticos o genéticos, suele comenzar en la infancia y en la adolescencia. Los traumatismos cerebrales son una causa frecuente de la ELT en el adulto. En la vejez, además de los traumatismos cerebrales, las enfermedades cerebrovasculares, los tumores y las enfermedades neurodegenerativas son las causas más frecuentes de la aparición de crisis epilépticas.

Algunas formas de epilepsia se manifiestan meses o años después de un insulto inicial (por ejemplo, tras un traumatismo cerebral o un ictus), o como consecuencia de un defecto genético como la esclerosis tuberosa. Durante el periodo de latencia que transcurre entre el daño inicial y la aparición de crisis epilépticas espontáneas, al menos para las epilepsias adquiridas, se producen cambios metabólicos, neuroinflamación, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), cambios sinápticos y neurodegenerativos.

Este proceso por el cual los cambios estructurales y funcionales transforman un cerebro normal en uno capaz de generar crisis epilépticas de forma espontánea se conoce como epileptogénesis e incluye la progresión de la enfermedad inducida por el daño desencadenante epileptogénico. El proceso de epileptogénesis implica tres fases: (i) un insulto inicial, lesión o evento precipitante; (ii) un período "latente" (o silente) durante el cual los cambios ocurren como consecuencia de la lesión precedente, transformando así el cerebro normal en un cerebro epiléptico y (iii) después de que la epilepsia ha comenzado, nuevos cambios causan o favorecen la progresión de la enfermedad y de su severidad (3). En este contexto, los estudios longitudinales que implementan las técnicas de neuroimagen permiten identificar y evaluar el área del cerebro afectada, lo que da acceso a intervenir, durante el periodo de latencia, previniendo y/o reduciendo de esta forma los riesgos intrínsecos al proceso de epileptogénesis (4). Teniendo en consideración que alrededor de 27 millones de traumatismos cerebrales se producen al año en el mundo y que el 15% de éstos resultan en epileptogénesis, la identificación y tratamiento eficaz de estos pacientes supondría que 4 millones de casos de epilepsia se podrían evitar al año. Sin embargo, todavía no se dispone de biomarcadores específicos para la epileptogénesis y aunque los tratamientos con fármacos antiepilépticos son capaces de controlar las crisis en la mayoría de los pacientes, alrededor del 30-40% de éstos son refractarios a los tratamientos farmacológicos (5). A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, los datos epidemiológicos no muestran una reducción ni en la aparición de nuevos casos ni en el porcentaje de pacientes que son refractarios a los tratamientos farmacológicos (6).

2. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT)

A pesar de que la epilepsia es un síndrome y por lo tanto está lejos de ser una enfermedad única y bien caracterizada, la ELT es la forma más común de epilepsia localizada en adultos. Una de las principales características de ELT es la esclerosis del hipocampo, caracterizada por gliosis reactiva, pérdida neuronal y reorganización sináptica. En las áreas esclerotizadas, la glía (incluyendo microglía y astrogliá) experimenta cambios fisiológicos y moleculares que se consideran contribuyen al desarrollo de una red crónicamente hiperexcitable que sustenta las crisis epilépticas recurrentes espontáneas asociadas a la epilepsia.

El diagnóstico de la ELT se alcanza a través de la semiología de las crisis y su confirmación con la electroencefalografía (EEG) y las técnicas de neuroimagen. La descarga epileptiforme en el registro EEG intercrítico es una prueba diagnóstica de alta fiabilidad y la presencia de descargas ictales confirman el diagnóstico. Las técnicas diagnósticas de imagen por tomografía por emisión de

positrones (PET, acrónimo de inglés *Positron Emission Tomography*) localiza la zona epileptógena como un área hipometabólica en la fase interictal, y la imagen por resonancia magnética (MRI, acrónimo inglés de *Magnetic Resonance Imaging*) localizan la esclerosis del hipocampo. Una mayoría de pacientes con ELT son refractarios al tratamiento farmacológico y por ello las alternativas terapéuticas son la cirugía, la estimulación del vago u otras estimulaciones cerebrales profundas.

3. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT) Y DE CONVULSIONES AGUDAS

Una de las dificultades tanto práctica como ética en el desarrollo de terapias antiepilepticas es la selección de los pacientes participantes en los ensayos clínicos dado que, sólo un pequeño porcentaje de los sujetos que padecen una lesión cerebral traumática o un insulto potencialmente epileptógeno terminará desarrollando epilepsia. Lamentablemente, en la actualidad no se dispone de biomarcadores de epileptogénesis, que permitieran identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar epilepsia tras una lesión cerebral o que fueran sensibles a la respuesta de los tratamientos antiepilepticos (7). Es por ello por lo que los programas de investigación en epilepsia tienen como principal reto y objetivo identificar biomarcadores de epileptogénesis. En este contexto, el uso de modelos animales es una herramienta útil para explorar el proceso de epileptogénesis e identificar biomarcadores que puedan ser fácilmente trasladados a la clínica con un objetivo doble: (i) la selección de individuos con una alta probabilidad de desarrollar epilepsia y (ii) la capacidad de evaluar la efectividad de potenciales tratamientos que frenen este proceso.

3.1. Modelos de crisis epilépticas recurrentes espontáneas

Los modelos animales de ELT se basan en la administración de agentes convulsivantes capaces de desencadenar un *status epilepticus* (SE) y que posteriormente progresará hasta la aparición de crisis epilépticas recurrentes espontáneas, reproduciendo en el animal experimental la mayoría de las principales características neuropatológicas que ocurren en los pacientes con ELT (8-10). A través de los modelos experimentales podemos analizar el proceso de epileptogénesis, inicio y progresión, evaluar los mecanismos moleculares y fisiopatológicos implicados, identificar biomarcadores, dianas terapéuticas, y estudiar los aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos, toxicológicos, con el objetivo final de establecer la eficacia y seguridad de potenciales tratamientos.

El modelo de epilepsia inducido por *kindling* eléctrico (estimulación eléctrica local en la amígdala o en el hipocampo) inicialmente genera

crisis focales que posteriormente se generalizan resultando en la aparición de crisis convulsivas recurrentes. Este modelo, junto con los modelos experimentales de epilepsia inducidos por la administración de ácido kaínico (AK) o de pilocarpina, no sólo producen un SE que progresa a crisis convulsivas recurrentes, sino que son modelos animales fenotípicamente similares a la ELT con esclerosis del hipocampo.

El modelo de epilepsia inducido por AK se basa en su acción sobre los receptores glutamatérgicos ionotrópicos de kainato que modulan la liberación de glutamato en el hipocampo. La administración del AK genera crisis focales secundariamente generalizadas que conducen a la muerte celular por excitotoxicidad, particularmente en la región CA3 del hipocampo (11). De hecho, la inyección de AK es un modelo animal de ELT y de SE bien caracterizado y ampliamente utilizado (12).

La pilocarpina es un alcaloide con acción colinérgica, actuando principalmente a nivel de los receptores muscarínicos M_1 y posee efectos convulsivos. El efecto colinérgico se potencia con la administración previa de litio permitiendo así el uso de dosis más bajas de pilocarpina lo que reduce la mortalidad asociada al modelo experimental. Sus efectos son dependientes de la dosis y de la edad del animal. En las ratas jóvenes, la administración de litio-pilocarpina genera un SE que después de un periodo de latencia (semanas o meses) evoluciona en la aparición de crisis espontáneas.

3.2. Modelos de convulsiones agudas

La inyección intra-hipocampal de 4-aminopiridina (4-AP), agente que bloquea los canales de K^+ , desencadena una despolarización generalizada, causa crisis convulsivas agudas con consecuencias neurológicas permanentes. Otro agente convulsivo es el pentilentetrazol (PTZ), un antagonista no competitivo de los receptores $GABA_A$ que administrado a dosis altas genera crisis generalizadas en función de la edad del animal. A diferencia de los modelos de ELT, estos no progresan a crisis espontáneas recurrentes. No obstante, ambos compuestos se emplean en la generación de modelos animales de convulsiones agudas para la evaluación de potenciales fármacos antiepilepticos.

4. BIOMARCADORES DE LA EPILEPTOGÉNESIS

Los biomarcadores ideales, además de ser específicos y fiables, deben ser no invasivos y fácilmente trasladables a la clínica. Más aún, probablemente se requiera de la combinación de diferentes biomarcadores lo que implica un análisis de un elevado número de datos, técnicas avanzadas de estadística e inteligencia artificial en la extracción de patrones de los biomarcadores en su conjunto.

En la tabla 1 se relacionan algunos biomarcadores potencialmente trasladables a la práctica clínica. Los **biomarcadores moleculares** de fluidos biológicos tienen una gran ventaja debido a su accesibilidad y su cuantificación relativamente sencilla. La presencia de proteínas cerebrales en sangre y plasma o el aumento de IL-1 β (Interleucina 1-beta) en líquido cefalorraquídeo (LCR) están asociados a la neuroinflamación, a la

hiperexcitabilidad neuronal, a la reactividad glial, a la remodelación dendrítica y a la permeabilidad de la BHE que acompañan al proceso de epileptogénesis. En modelos animales y estudios clínicos se detectan microRNAs en plasma que se correlacionan con el proceso de epileptogénesis y presentan un perfil plasmático característicos que permiten diferenciar el tipo de crisis epiléptica (13).

BIOMARCADORES	
MOLECULARES	NEUROIMAGEN
Proteínas séricas y plasmáticas <ul style="list-style-type: none"> UCH-L1 NSE GFAP S100β MMP-9 HMGB1 	MRI <ul style="list-style-type: none"> T1, T2 ↑permeabilidad BHE T1-Ga y T2 SRM <ul style="list-style-type: none"> mIns PET/SPECT <ul style="list-style-type: none"> ¹⁸F-FDG ¹⁸F-MPPF ¹⁸F-DPA-714 ⁶⁸Ga-DTPA (PET) ^{99m}Tc-DTPA (SPECT)
MicroRNAs (miRNAs) circulantes	
LCR <ul style="list-style-type: none"> Citocinas pro-inflamatorias (IL-1β) 	
ELECTROENCEFALOGRAFÍCOS	CONDUCTUALES
Descargas ictales <ul style="list-style-type: none"> Oscilaciones de alta frecuencia Descargas intercríticas <p>Descargas de puntas, ondas agudas, complejos punta-onda, complejos de múltiples puntas seguidas de ondas lentas, ritmo theta</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas de aprendizaje y memoria
<p>BHE: Barrera Hematoencefálica; ¹⁸F-FDG: 2-desoxi-2-(¹⁸F) fluoro-D-glucose; ¹⁸F-MPPF: 2'-methoxyphenyl-(N-2'-pyridinyl)-p-fluoro-benzamidoethylpiperazine; ⁶⁸Ga-DTPA: ⁶⁸Ga-diethylenetriamine pentaacetic acid; GFAP: Glial fibrillary acidic protein; HMGB1: High mobility group box 1 protein; IL-1β: interleukin-1β; LCR: líquido cefalorraquídeo; mIns: myoinositol; MMP-9: Matrix metalloproteinase 9; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NSE: Neuro-Specific Enolase; PET: positron emission tomography; S100β: Calcium binding protein; SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography; ^{99m}Tc-DTPA: ^{99m}Tc-diethylenetriamine pentaacetic acid; UCH-L1: Ubiquitin C-Terminal hydrolase L1.</p>	

Los **biomarcadores de imagen** tienen una gran potencialidad por su traslación a la clínica. De hecho, las técnicas de PET, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, acrónimo inglés de *Single Photon Emission Computerized Tomography*) y la MRI se utilizan habitualmente en la clínica. Además, presentan una ventaja añadida y es que permiten realizar estudios longitudinales intra-individuo aportando información relevante sobre la evolución de la epileptogénesis.

Las técnicas de MRI utilizan secuencias de imagen estructural ponderada en T1 o T2 en la identificación del volumen hipocampal e intensidad de señal en regiones mesiales temporales y se han aplicado tanto en el ámbito clínico como en modelos animales de epilepsia (14). También permite evaluar cambios en la permeabilidad de la BHE con secuencias ponderadas en T1-Ga (Ga, gadolinio) y T2. La espectroscopia de resonancia magnética (MRS, acrónimo inglés de *Magnetic Resonance Spectroscopy*) detecta metabolitos cerebrales asociados con el SE como el N-acetil aspartato (NAA), los neurotransmisores GABA y glutamato, metabolitos como el lactato y biomarcadores de glía como el mio-inositol (mIns), cuyos niveles aumentan en fases iniciales de la epileptogénesis en varios modelos animales de SE (15).

Los estudios de PET con 2-desoxi-2-(^{18}F) fluoro-D-glucosa (^{18}F -FDG) en diferentes modelos animales de ELT detectan hipermetabolismo cerebral tras las crisis epilépticas agudas (16,17). Además, en el periodo silente es característico el hipometabolismo cerebral que es predictivo de la generación de crisis epilépticas en modelos de *kindling* químico (18). En las fases iniciales de la epileptogénesis también se han identificado alteraciones en la expresión de biomarcadores de microglía como la proteína translocadora de 18 kDa de peso molecular (TSPO) (19). Más aún, los datos preclínicos sugieren que la valoración de la TSPO mediante PET es útil como índice de la respuesta terapéutica o de la refractariedad a los tratamientos antiepilépticos (19, 20).

Los estudios de SPECT permiten evaluar el grado de permeabilidad de la BHE mediante el uso de trazadores como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. Trazadores similares con Ga (^{68}Ga -DTPA) también se utilizan en la técnica PET con el mismo fin.

La técnica de EEG permite registrar los potenciales eléctricos generados por la actividad cerebral. Las descargas epilépticas ictales se manifiestan como oscilaciones de alta frecuencia y son biomarcadores de alta fiabilidad. El patrón de descargas obtenido durante los periodos intercríticos es biomarcador de confirmación y se caracteriza por la presencia de descargas de puntas, ondas agudas, complejos punta-onda y complejos de múltiples puntas seguidas de ondas lentas. En los modelos de ELT es frecuente registrar una actividad EEG theta.

Por último, comentar también un grupo de **biomarcadores** que explora los cambios **conductuales o comportamentales** asociados a la epileptogénesis. Pruebas de aprendizaje y memoria en el modelo animal de litio-pilocarpina evidencian una reducción de los índices de aprendizaje y de memoria con potencial valor predictivo de la epileptogénesis. Aunque la traslación de estos biomarcadores al ámbito clínico está aún por ser validada, su fácil adquisición y reducido coste los hacen un tipo de biomarcador prometedor (21).

5. HIPOMETABOLISMO CEREBRAL COMO BIOMARCADOR DE EPILEPTOGÉNESIS

En el cerebro, prácticamente toda la glucosa se oxida a CO_2 y H_2O a través de la glucólisis y la maquinaria respiratoria mitocondrial. La relación entre el consumo de O_2 y la producción de CO_2 en el cerebro es cercana a 1, de lo que se deduce que los carbohidratos, y la glucosa en particular, son los sustratos exclusivos del metabolismo oxidativo en el cerebro (22). La técnica de PET con un radiotrazador análogo de la glucosa (^{18}F -FDG), es de las principales técnicas de imagen que permiten explorar las variaciones en el metabolismo energético cerebral. Así, cuando se administra ^{18}F -FDG, las áreas con mayor captación de ^{18}F -FDG corresponden con aquellas que tienen una mayor actividad funcional (23).

Teniendo en cuenta que las deficiencias en todas las principales vías metabólicas cerebrales son una característica de muchas enfermedades neurodegenerativas (24), es razonable que las alteraciones en el metabolismo cerebral puedan afectar la excitabilidad de la red neuronal, así como muchos otros aspectos que sustentan la epileptogénesis. En este contexto, los estudios de neuroimagen PET en pacientes con ELT muestran un aumento en el consumo de O_2 y de glucosa en el periodo ictal. La energía necesaria para mantener la hiperactividad neuronal durante la crisis se obtiene a través de la vía aeróbica neuronal y del aumento de la glucólisis astrocitaria con un aumento de los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH). Sin embargo, la fase interictal se caracteriza por hipometabolismo en la zona epileptógena del lóbulo temporal.

Se ha sugerido que este hipometabolismo, asociado a un déficit energético, podría ser un reflejo de la pérdida neuronal, de la desafrentación neuronal, de la reducción del flujo sanguíneo y/o podría ser considerado como un mecanismo adaptativo inicial del metabolismo celular que mantendría la homeostasis durante el proceso epileptogénico (25).

Este patrón de neuroimagen ^{18}F -FDG-PET también se ha observado en modelos animales de

epilepsia [Figura 1]. Así, en las primeras horas tras la inducción del SE se produce un aumento de captación de ^{18}F -FDG que evoluciona en las 24-48 h posteriores hacia un marcado hipometabolismo cerebral (26). En el modelo animal de epilepsia inducido con PTZ, este hipometabolismo cerebral tiene un valor predictivo de la resistencia y/o de la vulnerabilidad a desarrollar crisis epilépticas (18). Más aún, en el modelo inducido por litio-pilocarpina se ha demostrado que el hipometabolismo se puede prevenir e incluso revertir mediante tratamientos farmacológicos con metirapona (20). Estos datos preclínicos junto con los obtenidos en estudios clínicos longitudinales en niños con epilepsia refractaria a tratamientos anticonvulsivantes (27) apuntan a que las alteraciones temporales del metabolismo cerebral de la glucosa no sólo son un biomarcador cuantificable asociado a las crisis epilépticas sino, aún más importante, son un índice de respuesta a las intervenciones terapéuticas efectivas.

6. ASTROCITOS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO CEREBRAL EN LA EPILEPTOGÉNESIS

El daño cerebral y la reactividad glial están estrechamente relacionados siendo dos de las características más comunes de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, incluida la fase temprana de la epileptogénesis (28). En

la ELT y otros síndromes epilépticos, la gliosis es una característica neuropatológica común y, lo que es más importante, a menudo se asocia con la resistencia al tratamiento farmacológico. La esclerosis hipocámpal se caracteriza por gliosis reactiva, pérdida neuronal y cicatrización glial (29) estando asociada con deterioro cognitivo (30). Dichas alteraciones celulares (astrogliosis, neurodegeneración y muerte neuronal) están presentes en modelos animales de ELT como el de litio-pilocarpina (16, 17). En las áreas cerebrales afectadas, las células gliales, tanto microglía como astrocitos, experimentan cambios fisiológicos y moleculares que acompañan el desarrollo y la progresión de la epileptogénesis (31, 32).

Los astrocitos reactivos participan en: (i) la captación del glutamato potencialmente excitotóxico, (ii) la producción de glutatión, (ii) la liberación de adenosina, (iv) la facilitación de la reparación de la BHE, (v) la estabilización del líquido extracelular y del equilibrio electrolítico; (vi) la supresión de las células inflamatorias y de los agentes infecciosos. Estas funciones de la glía en las fases iniciales de la epileptogénesis está ganando atención y supone un nuevo abordaje al estudio de la epileptogénesis (33-36). En la fase tardía de la epileptogénesis, los cambios en las subunidades de los receptores GABA, AMPA y NMDA y la plasticidad sináptica se suman a los que ocurren durante la fase temprana, contribuyendo en conjunto a la hiperexcitabilidad típica que caracteriza a la enfermedad (37).

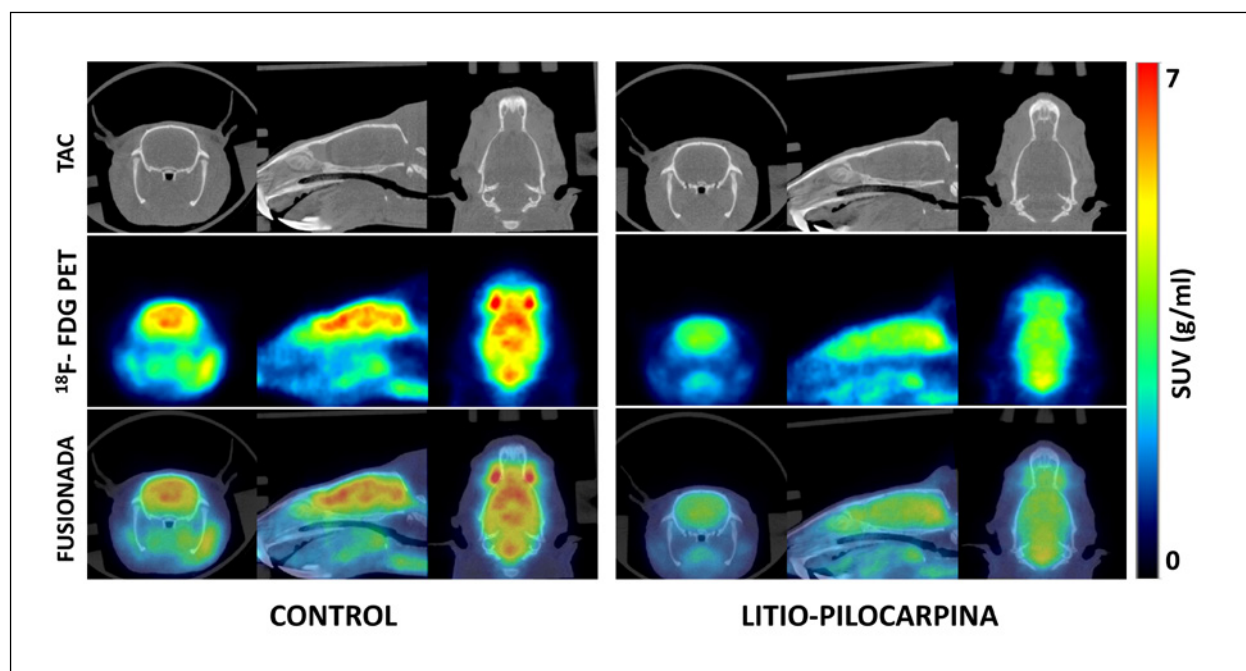


Figura 1. Imágenes PET-TAC a nivel cerebral, representativas de una rata control (izquierda) y de una rata 4 días después de haber sido sometida al modelo de SE inducido por la administración de litio-pilocarpina (derecha). Se muestran cortes a nivel coronal, sagital y transversal de la imagen TAC (fila superior), de la imagen PET obtenida por administración de ^{18}F -FDG y de ambas imágenes fusionadas (fila inferior). Se observa la reducción de la captación del radio-trazador PET en la rata inyectada con pilocarpina, demostrándose el hipometabolismo cerebral que aparece ya desde las primeras fases del periodo silente de la epileptogénesis.

Los astrocitos parecen modular la actividad epiléptica. Las oscilaciones de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en los astrocitos son probablemente buenos indicadores de cambios tempranos en la actividad glial en condiciones patológicas (38). Cambios en la activación de astrocitos y microglía se han observado en pacientes con epilepsia, así como en modelos experimentales de ELT (AK y pilocarpina) y en modelos de crisis agudas (4-AP) (17, 20). La reactividad astrocitaria, medida por cambios morfológicos y por el aumento de GFAP (acrónimo inglés de *Glial Fibrillary Acidic Protein*), se ha detectado en las primeras horas después del inicio del SE [Figura 2].

La participación de astrocitos reactivos en la modulación de las crisis epilépticas se ha relacionado con sus efectos reguladores de los niveles

extracelulares de glutamato y K^+ a través de diversos mecanismos que afectan a la excitabilidad neuronal y a la susceptibilidad a las crisis epilépticas (39). El aumento de la expresión de la TSPO [Figura 2] se considera un biomarcador de inflamación mediada por microglía (20). Además, como se mencionó anteriormente, los datos preclínicos sugieren que las mediciones de TSPO por PET podrían convertirse en una herramienta útil para evaluar la respuesta terapéutica o la resistencia a tratamientos antiepilépticos (19, 20, 40).

En conjunto, los cambios en la actividad astrocítica y microglial parecen contribuir a los mecanismos neuromoduladores subyacentes a las crisis epilépticas y, por lo tanto, se están considerando como nuevas dianas terapéuticas (39).

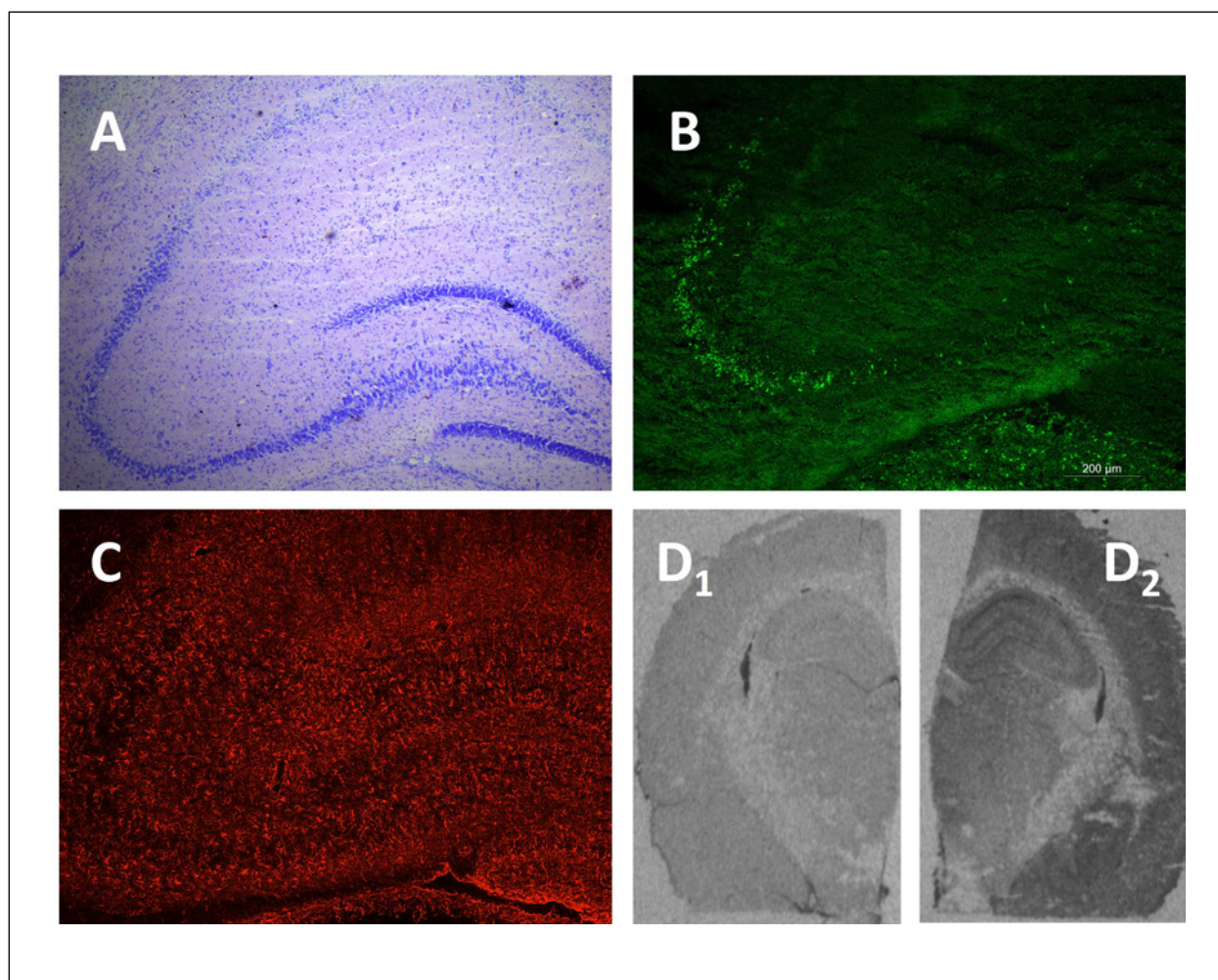


Figura 2. Alteraciones histológicas e histoquímicas tempranas que tienen lugar en el hipocampo de ratas sometidas al modelo de SE por inyección de litio-pilocarpina. A) Tinción de Nissl por violeta de cresilo en el que se muestra la masiva muerte neuronal que tiene lugar de forma especialmente intensa en el área CA1 hipocampal. B) Tinción de Fluoro-Jade C (marcador de neurodegeneración) que muestra una marcada neurodegeneración hipocampal. C) Inmunofluorescencia de GFAP (marcador de astrocitos), mostrando la intensa astrogliosis consecuencia del insulto epileptogénico. D) Autorradiografía del ligando de TSPO ^3H -PK11195 (marcador de neuroinflamación mediada por microglía), correspondiente a una rata control (D_1) y a una rata que ha sido sometida la modelo de litio-pilocarpina (D_2). Se puede la intensa neuroinflamación a nivel hipocampal y cortical que aparece pocos días después del SE.

7. NUEVA APROXIMACIÓN AL ESTUDIO DE LA EPILEPTOGENESIS

Los astrocitos son uno de los tipos celulares más abundantes en el cerebro y su función es crucial regulando el metabolismo cerebral y estando involucrados en múltiples funciones relevantes para la homeostasis del sistema nervioso central (41).

Los astrocitos se localizan entre los vasos sanguíneos y las neuronas y tienen un papel específico en el metabolismo de la glucosa ya que son capaces de detectar y responder a las señales metabólicas (pO_2 , pCO_2 , pH) y de participar en la regulación del transporte de glucosa (42). La interrelación metabólica entre astrocitos y neuronas es esencial permitiendo la conversión de glucosa en lactato a través de la vía glucolítica (43).

El lactato se exporta a las neuronas, donde se convierte en piruvato para producir la molécula de energía de la célula ATP. Además, los astrocitos, a diferencia de las neuronas, presentan depósitos de glucógeno que puede ser movilizado ante un aumento en los requerimientos energéticos.

Un nuevo enfoque experimental para el estudio de la contribución de la reactividad glial en la epileptogénesis implica el uso de modelos murinos de quimiogenética. Las técnicas de quimiogenética se basan en la inserción de receptores diseñados para ser activados exclusivamente por fármacos de diseño (DREADDs, acrónimo inglés de *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*) en las células nerviosas. Hoy en día, se pueden desarrollar ratones que expresan receptores silenciosos en astrocitos (como por ejemplo el receptor muscarínico humano M_3) que pueden ser activados selectivamente mediante la administración sistémica del fármaco agonista clozapina N-óxido (CNO) (44). Esta técnica se utiliza para modificar la actividad astrocitaria que en general resulta en cambios en la señalización del Ca^{2+} y diversos efectos en otras células cerebrales (45, 46).

La principal ventaja de esta técnica es la activación o inhibición específica de los astrocitos frente al enfoque farmacológico clásico que afecta de manera menos específica pudiendo alterar la función neuronal y/o producir diferentes efectos secundarios (47-50).

Como se ha comentado anteriormente, el proceso de epileptogénesis se caracteriza por un aumento de GFAP (biomarcador molecular de activación astrocitaria) así como de cambios metabólicos (neuroimagen ^{18}F -FDG-PET). Estudios preliminares en nuestro laboratorio aplicando técnicas de quimiogenética en un modelo experimental de ELT inducido por la administración intrahipocampal de AK apoyan la contribución del papel regulador de los astrocitos en las alteraciones metabólicas cerebrales asociadas a la epileptogénesis.

8. CONCLUSIONES

Los modelos animales de epilepsia por SE, como los generados por la administración de AK o pilocarpina, han demostrado presentar características fenotípicas similares a las observadas en la ELT con esclerosis hipocampal en humanos. Tanto en humanos como en modelos animales se han identificado biomarcadores moleculares de activación glial y de neuroimagen metabólica por PET que son detectables ya desde la fase temprana de la epileptogénesis. Más aún, el hipometabolismo cerebral, medido por neuroimagen ^{18}F -FDG-PET, que aparece tras el SE en el modelo animal de litio-pilocarpina puede ser prevenido y/o revertido por tratamiento farmacológico. En esta misma línea, la activación astrocitaria mediante tecnología DREADDs (quimiogenética) reduce el hipometabolismo en el modelo de ELT inducido por administración intrahipocampal de AK. En conjunto, estos resultados abren una nueva perspectiva al estudio de la epileptogénesis que contempla el efecto modulador de los astrocitos.

Finalmente, teniendo en cuenta el coste y el esfuerzo que supone el desarrollo de fármacos antiepilepticos y la necesidad de disponer de biomarcadores, el uso de modelos animales constituye una herramienta crucial. La disponibilidad de biomarcadores neuronales y astrocitarios de epileptogénesis permitirá aplicar una medicina personalizada en base a las características neuropatológicas, temporales y de respuesta farmacológica del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el MICINN PID2019-106968RB-100

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470.
2. Baulac M, de Boer H, Elger C, et al. Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia*. 2015; 56(11):1687.
3. Engel Jr. J, Pitkänen A, Loeb JA, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013, 54(Suppl. 4):61.
4. Engel Jr. J, Pitkänen A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology* 2020; 167:107735.
5. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014; 37:59-70.

6. Schmidt D. Drug treatment strategies for epilepsy revisited: starting early or late? One drug or several drugs? *Epileptic Disord.* 2016; 18(4): 356.
7. Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2016; 15(8):843.
8. Becker AJ. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018; 44(1):112.
9. Martín ED, Pozo MA Animal Models for the Development of New Neuropharmacological Therapeutics in the Status Epilepticus. *Curr Neuropharmacol.* 2006; 4(1): 33-40.
10. Nirwan N, Vyas P, Vohora D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review. *Rev Neurosci.* 2018; 29(7):757.
11. Nadler JV, Perry BW, Cotman CW. Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature* 1978; 271:676.
12. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10 Pt 2):2887.
13. Enright N., Simonato M, Henshall DC. Discovery and validation of blood microRNAs as molecular biomarkers of epilepsy: ways to close current knowledge gaps. *Epilepsy Open.* 2018; 3: 427.
14. Polli RS, Malheiros JM, Dos Santos R, et al. Changes in Hippocampal Volume are Correlated with Cell Loss but Not with Seizure Frequency in Two Chronic Models of Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2014; 1;5:111.
15. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15: 459.
16. García-García L, Shiha AA, Bascuñana P, et al. Serotonin depletion does not modify the short-term brain hypometabolism and hippocampal neurodegeneration induced by the lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36 (4): 513-9.
17. García-García L, de la Rosa RF, Delgado M, et al. Metirapone prevents acute glucose hypermetabolism and short-term brain damage induced by intrahippocampal administration of 4-aminopyridine in rats. *Neurochem Int.* 2018; 113: 92-106.
18. Bascuñana, P, Javela, J, Delgado, M, et al. [18F] FDG PET Neuroimaging Predicts Pentylene-tetrazole (PTZ) Kindling Outcome in Rats. *Mol Imaging Biol.* 2016; 18:733.
19. Bascuñana P, García-García L, Javela J, et al. PET neuroimaging reveals serotonergic and metabolic dysfunctions in the hippocampal electrical kindling model of epileptogenesis. *Neuroscience.* 2019; 409: 101-10.
20. García-García L, Shiha AA, Fernández de la Rosa R, et al. Metirapone prevents brain damage induced by status epilepticus in the rat lithium-pilocarpine model. *Neuropharmacology.* 2017; 123:261.
21. Simonato M, Agoston DV, Brooks-Kayal A, et al., Identification of clinically relevant biomarkers of epileptogenesis. A strategic roadmap. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17(4): 231.
22. Dienel GA. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiol Rev.* 2019; 99: 949-1045.
23. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977; 28(5):897-916.
24. Blass JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia?. *J Neurosci Res.* 2001; 66(5):851.
25. Jupp B, Williams J, Binns D. Hypometabolism precedes limbic atrophy and spontaneous recurrent seizures in a rat model of TLE. *Epilepsia.* 2012; 53(7):1233.
26. Reid AY, Staba RJ. Limbic Networks. *Int Rev Neurobiol.* 2014; 114:89-120.
27. Govil-Dalela T, Kumar A, Behen ME, Harry T, Chugani HT, Juhász C. Evolution of lobar abnormalities of cerebral glucose metabolism in 41 children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018; 59:1307.
28. Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7:110.
29. Al Sufiani F, Ang LC. Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2012; 2012:624519.
30. Rattka M, Brandt C, Löscher W. The intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy revisited: epileptogenesis, behavioral and cognitive alterations, pharmacological response, and hippocampal damage in epileptic rats. *Epilepsy Res.* 201; 103(2-3):135.
31. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci.* 2013; 36(3):174.
32. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology *Acta Neuropathol.* 2010; 119(1):7-35.
33. Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature.* 2000; 407(6807):963.
34. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull.* 1999; 49(6):377.
35. Giulian D. Reactive glia as rivals in regulating neuronal survival. *Glia.* 1993; 7(1):102.
36. Li FQ, Wang T, Pei Z, Liu B, Hong JS. Inhibition of microglial activation by the herbal flavonoid baicalein attenuates inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons. *J Neural Transm. (Vienna).* 2005; 112(3):331.
37. Jabs R, Seifert G, Steinhäuser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 2:3-12.
38. Ujita S, Sasaki T, Asada A et al. cAMP-dependent calcium oscillations of astrocytes: An implication for pathology. *Cereb Cortex.* 2017; 27(2):1602.

39. Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cells*. 2019; 8(2):184.
40. Bar-Klein G, Klee R, Brandt C et al. Isoflurane prevents acquired epilepsy in rat models of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2016; 80(6), 896-908.
41. Allen NJ, Barres BA. Glia-more than just brain glue. *Nature* 2009; 457: 675.
42. Marina N, Turovsky E, Christie IN et al. Brain metabolic sensing and metabolic signaling at the level of an astrocyte. *Glia*. 2018; 66:1185.
43. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 2011; 14(6):724.
44. Armbruster BN, Li X, Pausch MH, Herlitze S, Roth BL. Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (12) 5163.
45. Bonder DE, McCarthy KD. Astrocytic Gq-GPCR-Linked IP3R-Dependent Ca²⁺ Signaling Does Not Mediate Neurovascular Coupling in Mouse Visual Cortex In Vivo. *J Neurosci*. 2014; 34 (39): 13139.
46. Shen W, Chen S, Liu Y, Han P, Ma T, Zeng LH. Chemogenetic manipulation of astrocytic activity: Is it possible to reveal the roles of astrocytes? *Biochem Pharmacol*. 2021; 186:114457.
47. Jones ME, Paniccia JE, Lebonville CL, Reissner KJ & Lysle DT. Chemogenetic Manipulation of Dorsal Hippocampal Astrocytes Protects Against the Development of Stress-enhanced Fear Learning. *Neuroscience*. 2018; 388:45-56.
48. Lim EY, Ye L & Paukert M. Potential and Realized Impact of Astroglia Ca²⁺ Dynamics on Circuit Function and Behavior. *Front. Cell. Neurosci*. 2021; 15:682888.
49. MacDonald AJ, Holmes FE, Beall C, Pickering AE, Ellacott KLJ. Regulation of food intake by astrocytes in the brainstem dorsal vagal complex. *Glia* 2020; 68(6):1241.
50. Nwachukwu KN, Evans WA, Sides TR, Trevisani CP, Davis A, Marshall SA. Chemogenetic manipulation of astrocytic signaling in the basolateral amygdala reduces binge-like alcohol consumption in male mice. *J Neurosci Res*. 2021; 99:1957.

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:

Pozo MA, Hernández N, Bascuñana P, de la Rosa RF, Gómez F, Martín ED, García-García L. Modelos experimentales en el estudio de la epileptogénesis. *An RANM*. 2022;139(02): 140–149.
DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev04

SENESCENCIA DE LINFOCITOS T: LA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA CONTRA EL ENVEJECIMIENTO

T CELL SENESENCE: A NOVEL THERAPEUTIC TARGET FOR AGING

Sandra Delgado Pulido; José Ignacio Escrig-Larena; María Mittelbrunn

Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)- Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

Palabras clave:

Envejecimiento;
Linfocitos T;
Senescencia;
Inmunoterapia;
Mitocondria.

Keywords:

Aging;
T cells;
Senescence;
Immunotherapy;
Mitochondria.

Resumen

El envejecimiento provoca una pérdida progresiva de la función del sistema inmune que nos vuelve más vulnerables al cáncer y a las infecciones, disminuye nuestra respuesta a las vacunas, y aumenta el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. Evidencias recientes indican que las alteraciones en los linfocitos T que se acumulan con la edad provocan una inflamación crónica que precipita patologías propias del envejecimiento. En nuestro laboratorio hemos generado unos ratones que a edad temprana presentan un sistema inmune envejecido. Estos ratones tienen la esperanza de vida reducida a la mitad, presentan senescencia prematura en diferentes órganos y patología cardiovascular, metabólica y sarcopenia. Así, hemos demostrado que el envejecimiento de las células T acelera la multimorbilidad asociada a la edad. Entender cómo el sistema inmune contribuye a esta multimorbilidad asociada a la edad es un desafío urgente y prioritario que nos permitirá desarrollar estrategias terapéuticas para tener un envejecimiento saludable. En este sentido, la inmunoterapia podría representar una nueva estrategia no solo para combatir el cáncer sino para retrasar las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Abstract

Aging of the immune system is characterized by a progressive loss of function, which limits vaccine effectiveness and is responsible for the increase in the susceptibility to infections, cancer and autoimmune diseases observed in elderly population. Recent evidences suggest that intrinsic alterations accumulated in T lymphocytes with age actively contribute to the state of chronic inflammation which underlies age-associated pathologies. We have accelerated the aging process in mice by inducing a mitochondrial dysfunction exclusively in T cells. These mice showed signs of systemic premature senescence and multimorbidity, evidencing that alterations in T cell functionality are sufficient to accelerate a whole-organism aging phenotype. Thus, T cell aging plays a crucial role in systemic deterioration and may be involved in neurodegenerative, cardiovascular and metabolic diseases whose incidence drastically increases with age. Understanding how the immune system contributes to age-associated multimorbidity is an urgent challenge, which could lead to the development of new therapeutic strategies destined to achieve a healthier aging. In this regard, immunotherapy is emerging as a new and promising technique aimed to delay age-associated diseases.

INTRODUCCIÓN

Con la edad las células acumulan daños en el ADN y en sus orgánulos que comprometen su función y las llevan a un estado de senescencia. Las células senescentes se van acumulando progresivamente en los tejidos y contribuyen activamente al deterioro tisular y al envejecimiento (1). Las células senescentes se caracterizan por presentar daño en

el ADN, disfunción mitocondrial y una pérdida de su capacidad de división, que lleva a un estado de arresto del ciclo celular. Además, adquieren un fenotipo denominado SASP (*Senescence-associated Secretory Phenotype*) caracterizado por la secreción de un amplio repertorio de citoquinas proinflamatorias (e.g. IL6, CXCL1, IL8, IL1 β), que comprometen la funcionalidad del tejido en el que se encuentran. Este fenotipo SASP fomenta una inflamación crónica de bajo grado que está asociada

Autor para la correspondencia

María Mittelbrunn
C/ Nicolás Cabrera, 1 · 28049 Madrid, España
Tlf.: +34 911 96 45 28 | E-Mail: mmittelbrunn@cbm.csic.es

a la aparición de diferentes enfermedades propias del envejecimiento en un proceso conocido como “*inflammaging*” (2).

Los linfocitos T, como cualquier otra célula del organismo, también se ven afectados con la edad, recapitulando ciertas características propias de células senescentes. Se estima que existen cientos de millones de linfocitos T circulando por nuestro cuerpo, inspeccionando cada uno de nuestros órganos como centinelas silenciosos (4). Cuando reconocen un antígeno extraño mediante su TCR, los linfocitos T se activan, se dividen rápidamente y se diferencian en distintas subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺ efectoras (Th_1 , Th_2 , Th_{17} o T_{reg}) o citotóxicos (CD8⁺) para coordinar una respuesta inmune y eliminar aquellas células que suponen una amenaza para la homeostasis del organismo, como es el caso de células infectadas, tumorales o senescentes. Sin embargo, el envejecimiento y la senescencia de estas células del sistema inmune afecta negativamente a su función.

Los linfocitos T se generan y maduran en el timo, un órgano linfóide localizado entre el corazón y el esternón. Allí, mediante procesos de selección positiva y negativa, son entrenados para distinguir los antígenos propios de los ajenos, asegurando así un correcto funcionamiento del sistema inmune. El timo es el primer órgano que se deteriora con

la edad, teniendo una actividad máxima desde que nacemos hasta la adolescencia. A partir de esa edad comienza a decaer, de manera que a los 20 años apenas hay actividad tímica y a los cuarenta años prácticamente todo el timo ha sido reemplazado por tejido adiposo (Figura 1). Como consecuencia de esta atrofia tímica, dejan de generarse nuevos linfocitos T. Por ello, el mantenimiento de los niveles adecuados de estas células depende, exclusivamente, de células preexistentes que sufren una gran presión replicativa, pues con cada división celular se acumulan daños citogenéticos que comprometen su funcionalidad, pudiendo perder la capacidad de distinguir lo propio de lo ajeno. Gracias a la técnica de secuenciación del ARN mensajero de células individuales hemos aprendido que durante el envejecimiento desaparecen las células T naïve y se van acumulando células T memoria, muchas de ellas con características de células senescentes o exhaustas (Figura 1). Al contrario que las células T senescentes que se caracterizan por el fenotipo SASP, las células T exhaustas dejan de producir citoquinas y son incapaces de responder a estímulos inflamatorios (3). Todos estos cambios en el repertorio de células T aumentan la vulnerabilidad a las infecciones, así como la predisposición a padecer cáncer y enfermedades autoinmunes, reducen la respuesta a la vacunación y favorecen la aparición del *inflammaging* (Figura 1) (6).

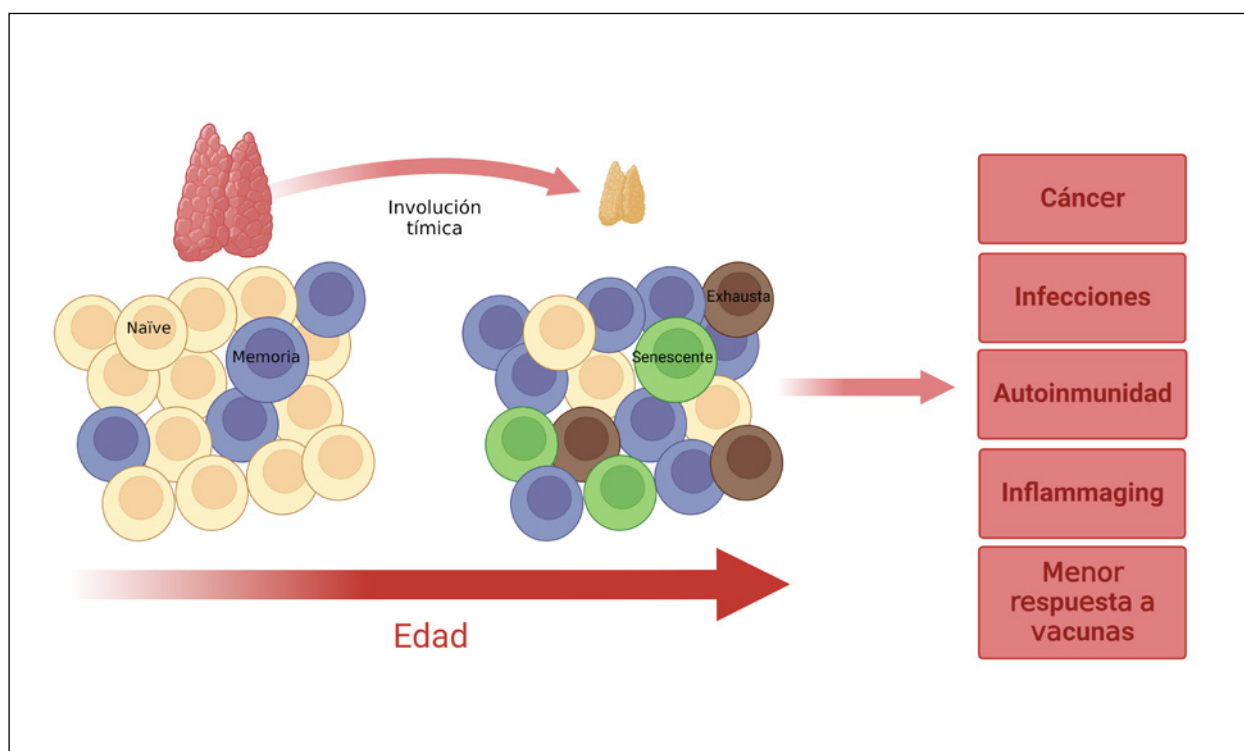


Figura 1. Cambios y consecuencias del envejecimiento del sistema inmune. La involución tímica que comienza a partir de la pubertad es la primera marca del envejecimiento. Como consecuencia de la disminución en la función del timo, se reduce la generación de linfocitos T naïve, a la vez que se acumulan linfocitos T de memoria, algunos con características de células T senescentes y exhaustas. Este deterioro del sistema inmune que tiene lugar con la edad lleva a una reducción de la eficacia de la vacunación y al incremento de la predisposición a infecciones, cáncer y enfermedades autoinmunes. Además, la desregulación funcional de los linfocitos T es uno de los principales responsables de la inflamación crónica que subyace a la mayoría de patologías asociadas con el envejecimiento conocida como *inflammaging*.

DESINCRONIZANDO LA EDAD DEL SISTEMA INMUNE DE LA DEL RESTO DE TEJIDOS

La hipótesis de nuestro laboratorio es que el declive de la función del sistema inmune con la edad no solo nos hace mucho más vulnerables a las infecciones y al cáncer, sino que, además, aumenta el riesgo de padecer patologías propias del envejecimiento como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y metabólicas. Para demostrar nuestra hipótesis, hemos generado un modelo de ratón cuyos linfocitos T, CD4⁺ y CD8⁺, envejecen de forma prematura debido a una disfunción mitocondrial.

Las mitocondrias son los orgánulos responsables de generar energía en forma de ATP mediante el proceso bioquímico de fosforilación oxidativa que recae en la correcta función de 4 complejos multiproteicos (complejos I al IV) que conforman la cadena de transporte de electrones y generan un gradiente electroquímico empleado por la ATP sintasa (complejo V) para la síntesis de ATP. Las proteínas que forman parte de estos complejos están codificadas tanto en el ADN nuclear como en el ADN mitocondrial (ADNmt) (7).

A diferencia del ADN nuclear, que cuenta con múltiples mecanismos de reparación y corrección de errores durante su replicación, el ADNmt apenas dispone de sistemas de protección debido a su origen procariota y está altamente expuesto a

estrés oxidativo. Por ello, con la edad, el ADNmt va acumulando daño, siendo la disfunción mitocondrial una de las primeras marcas del envejecimiento celular (1).

Para investigar las consecuencias del deterioro del sistema inmune con la edad, hemos adelantado la disfunción mitocondrial que ocurre normalmente en todos los tejidos durante el envejecimiento, exclusivamente en los linfocitos T. Para ello, hemos generado un modelo de ratón con una depleción del gen que codifica para el factor de transcripción mitocondrial A (*Tfam*) exclusivamente en los linfocitos T. *TFAM* es una de las proteínas más importantes para la estabilidad, replicación y transcripción del ADNmt por lo que su depleción reduce el contenido de ADNmt, y de las 13 subunidades de la cadena de transporte de electrones allí codificadas generando un mal funcionamiento de la mitocondria (Figura 2). La depleción de *TFAM* en el modelo fue inducida empleando el sistema de recombinación Cre-loxP, a partir del cruce de ratones *Tfam*^{fl/fl} generados en el laboratorio del Prof. N. G. Larsson, con ratones que poseen la recombinasa Cre bajo el promotor de CD4 (CD4Cre). Mediante esta estrategia, se consigue la delección del gen en las primeras etapas de desarrollo de las células T, de manera que la expresión de *Tfam* está impedida tanto en linfocitos T CD4⁺ como CD8⁺. Los ratones *Tfam*^{fl/fl} CD4Cre se desarrollan con normalidad y tienen un número similar de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ en el bazo y en los ganglios linfáticos en comparación con los ratones control,

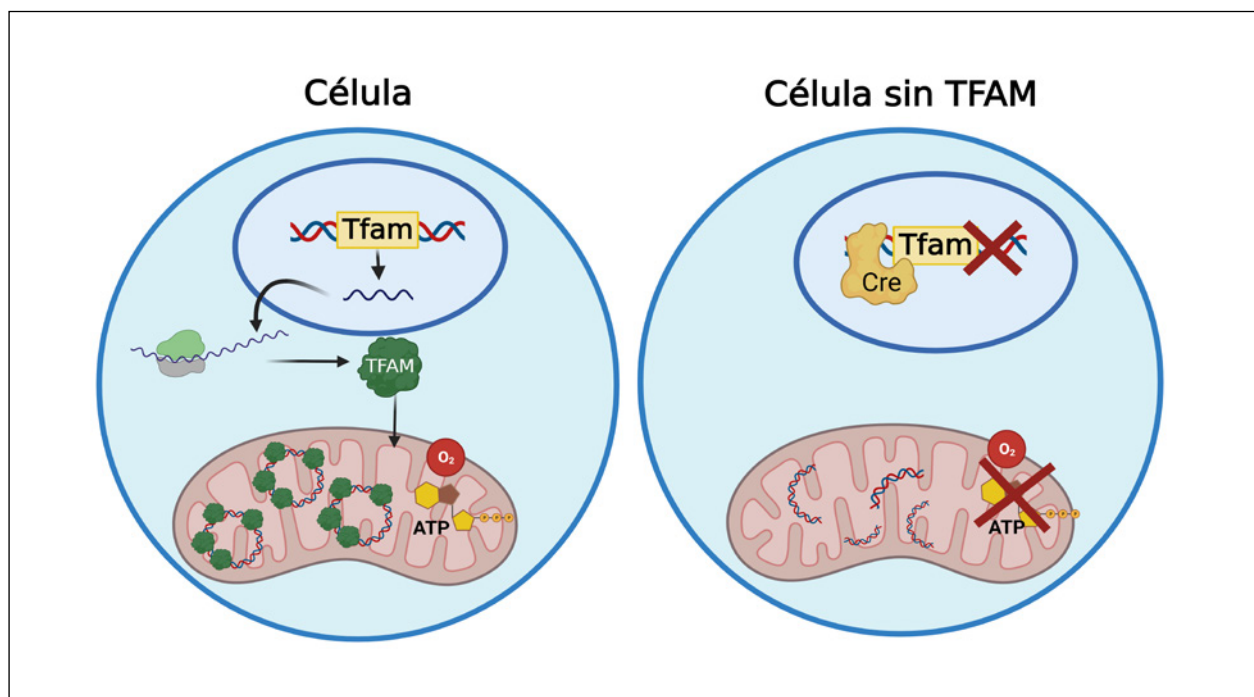


Figura 2. *TFAM* controla los niveles de ADN mitocondrial. *TFAM* es una proteína codificada por el ADN nuclear pero que está implicada en la estabilidad, transcripción y replicación del ADN mitocondrial. Cuando se elimina *TFAM* se reduce la cantidad de ADNmt, lo que impide la expresión de las proteínas de la cadena de transporte de electrones codificadas en él, afectando negativamente al proceso de fosforilación oxidativa y producción de ATP mitocondrial. La importancia de estas proteínas para el proceso de fosforilación oxidativa provoca en las células con una delección de *Tfam*, inducida empleando el sistema de recombinación Cre-LoxP, una severa disfunción mitocondrial.

lo que indica que *Tfam* no se requiere durante el desarrollo de las células T. Así los linfocitos T con una depleción de *Tfam* presentan una severa disfunción mitocondrial (8).

Esta alteración de la función mitocondrial en los linfocitos T es suficiente para recapitular varias de las señales de envejecimiento del sistema inmune: disminución de la proporción de linfocitos T naïve y aumento de linfocitos T de memoria que presentan fenotipos pro-inflamatorios y senescentes, así como mayor vulnerabilidad frente a cáncer o infecciones. De hecho, al infectar ratones con el virus Ectromelia, virus de la viruela de ratón, el 100% de los ratones jóvenes sobrevivieron mientras que el 100% de los ratones viejos y de los ratones jóvenes *Tfam*^{fl/fl} CD4Cre sucumbieron a la infección. Estos resultados demuestran que la disfunción mitocondrial inducida en los linfocitos T produce un envejecimiento prematuro del sistema inmune tanto a nivel molecular como funcional.

LOS LINFOCITOS T ENVEJECIDOS ACELERAN LA SENESCENCIA DE LOS TEJIDOS Y LA MULTIMORBILIDAD ASOCIADA A LA EDAD

Además de la alteración en la función del sistema inmune, los ratones *Tfam*^{fl/fl} CD4Cre presentaron una reducción a la mitad de su esperanza de vida, acompañada de la aparición acelerada de marcas de senescencia en otros tejidos como riñón, hígado y tejido adiposo, y una multimorbilidad prematura, es decir, a edad temprana estos ratones presentaban ya enfermedades propias del envejecimiento, tales como alteraciones cardiovasculares, sarcopenia y

deterioro cognitivo (9). En concordancia con estos resultados, un laboratorio independiente demostró que el trasplante de un sistema inmune envejecido de forma prematura mediante daño genotóxico en el ADN nuclear también es capaz de inducir senescencia en el resto de los tejidos (10). Estos datos sugieren que el envejecimiento del sistema inmune tiene consecuencias a nivel sistémico, apoyando la hipótesis de nuestro laboratorio de que el sistema inmune envejecido favorece la acumulación de células senescentes en otros tejidos, acelerando el envejecimiento del resto del organismo.

Los mecanismos moleculares por los cuales las células T pueden contribuir al envejecimiento han sido y son objeto de estudio por nuestro laboratorio y por otros laboratorios. Se han postulado distintos mecanismos que explican este proceso. Por un lado, los linfocitos T envejecidos adquieren un fenotipo proinflamatorio senescente de tipo Th₁, que se caracteriza por la secreción de citoquinas como TNF e IFN γ (8). Estas citoquinas son capaces de inducir senescencia cuando se cultivan *in vitro* (11), sugiriendo que los linfocitos Th₁ pueden inducir senescencia en distintos tejidos de forma paracrina (Figura 3). Alternativamente, los linfocitos T envejecidos pueden perder su capacidad protectora para detectar y eliminar células senescentes (5), favoreciendo la acumulación de células senescentes de forma indirecta. Otra posibilidad es que los linfocitos T deteriorados pierdan el control sobre la microbiota, favoreciendo la aparición de una disbiosis intestinal que puede desencadenar permeabilidad intestinal. Esto favorecería la translocación de bacterias a la sangre generando una inflamación crónica subclínica que deteriora el funcionamiento de los tejidos y favorece la acumulación de células senescentes (12).

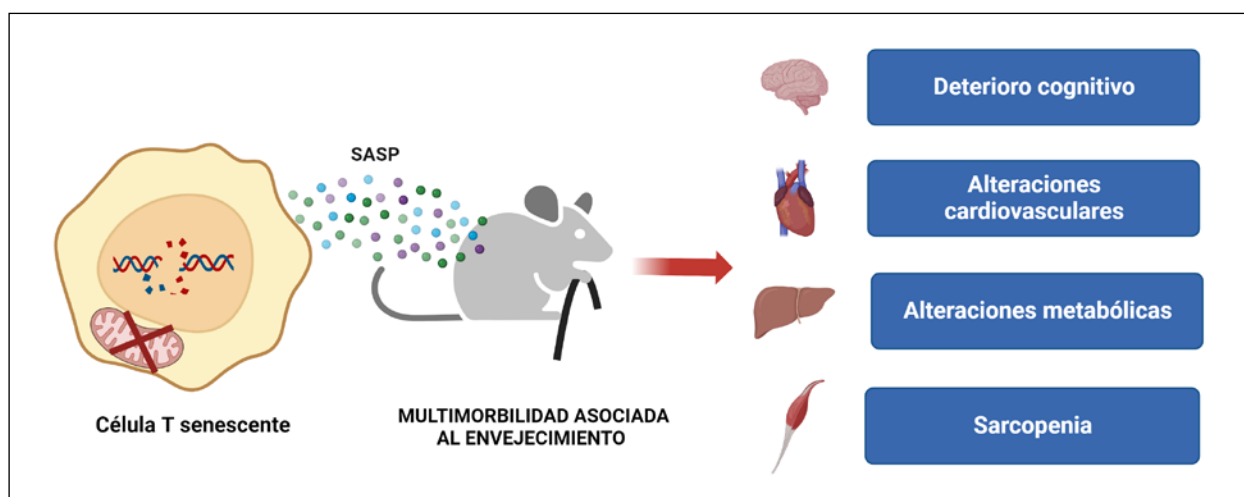


Figura 3. Los linfocitos T senescentes aceleran el envejecimiento a nivel sistémico. Con la edad los linfocitos T acumulan daños, como en el ADN y en las mitocondrias, que comprometen su funcionalidad. Por ello, adquieren un fenotipo senescente proinflamatorio de tipo Th₁ caracterizado por la liberación de citoquinas como IL-6, IL1 β , TNF e IFN γ que forman parte del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP). Estas citoquinas proinflamatorias contribuyen al proceso de inflamación crónica propio del envejecimiento conocido como inflammaging. Este es uno de los responsables del deterioro a nivel sistémico que tiene lugar con la edad que da lugar a la aparición de patologías propias del envejecimiento tales como alteraciones cardiovasculares y metabólicas, así como deterioro cognitivo y sarcopenia.

En resumen, estos resultados sitúan la función del sistema inmune, y en concreto a los linfocitos T, en el centro de nuestra salud. No solo son esenciales para prevenir enfermedades infecciosas, autoinmunes o el cáncer, sino que además tienen un papel clave en el control de la calidad y la velocidad a la que envejecemos. Todo ello invita a plantear la posibilidad de rejuvenecer el sistema inmune, o prevenir su deterioro, y con ello aminorar o retrasar alguna de las manifestaciones del envejecimiento.

INMUNOTERAPIA: LA NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA EDAD

En los últimos años, la inmunología ha revolucionado el campo de la oncología gracias a la inmunoterapia y al uso de los inhibidores de la regulación negativa del sistema inmune (anti-PD-1) y las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

Los Drs. James Allison y Tasuku Honjo han sido reconocidos por la comunidad científica con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2018 por su descubrimiento de *terapias del cáncer para inhibir la regulación negativa del sistema inmune*. Gracias a sus investigaciones, hemos aprendido cómo eliminar los frenos de un sistema inmune agotado mediante el uso de reguladores de puntos de control inmunitarios para reactivar las células T exhaustas y generar una respuesta inmune más efectiva contra el cáncer. Esta estrategia ha supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer y también podría tener cabida en el campo de la gerociencia y la longevidad. De hecho, evidencias en modelos murinos experimentales de Alzheimer, sugieren que el uso de anticuerpos anti-PD-1 puede retrasar esta patología al activar el sistema inmune (13,14). Sin embargo, el bloqueo de PD-1 aumenta el riesgo de accidente cardiovascular al promover la aterosclerosis, ya que la vía de señalización de PD-1 está implicada en el bloqueo de rutas proinflamatorias y proaterogénicas en células T (15). Todo ello nos lleva a pensar que otra posible estrategia frente al envejecimiento, y a determinadas enfermedades asociadas a él, podría ser emplear una aproximación opuesta a la utilizada en el tratamiento del cáncer, es decir, en vez de reactivar a las células T exhaustas, trataría de agotar a las células T senescentes.

Otra aproximación terapéutica propone diseñar estrategias que eliminen a las células T patológicas, inflamatorias o senescentes. Se ha observado que la vacunación con el antígeno CD153 en ratón, reduce la acumulación de células T senescentes en el tejido adiposo y mejora los parámetros metabólicos (16). Alternativamente, desde el laboratorio del Dr. Lowe han diseñado unas células T modifi-

cadas genéticamente que expresan un receptor de antígeno quimérico (células CART), que les permite reconocer y eliminar específicamente las células senescentes que se acumulan en distintos tejidos. Estas células están dirigidas contra un marcador de superficie que se expresa principalmente en células senescentes, el receptor activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR). La transferencia de las células CART específicas eliminó eficazmente las células senescentes en ratones con fibrosis hepática y aumentó la supervivencia en ratones con adenocarcinoma de pulmón (17). En la misma línea, se ha conseguido reducir la fibrosis cardíaca mediante la transferencia de células CART contra la proteína de activación de fibroblastos (FAP) (18).

A pesar de su alta eficacia para la eliminación de células senescentes demostrada en modelos experimentales, la producción de células CART es costosa y su durabilidad es baja una vez inyectadas en el paciente, por lo que han surgido estrategias todavía más sofisticadas destinadas a modificar los linfocitos T directamente *in vivo*. Para ello, se han diseñado nanopartículas lipídicas para transportar el ARN mensajero codificante del receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a la FAP. Estas nanopartículas dirigidas específicamente a los linfocitos T fueron inyectadas en ratones, dando como resultado una expresión transitoria de CAR-anti-FAP en las células T, dotándolas de la capacidad de eliminar los fibroblastos activados y aliviar la fibrosis cardíaca en un modelo de ratón de fallo cardíaco (19).

CONCLUSIÓN

Debido al incremento de la esperanza de vida y la caída de la natalidad, nuestra sociedad está cada vez más envejecida. Se calcula que en 2050 más del 40% de la población tendrá más de 60 años. A partir de esa edad, el riesgo de multimorbilidad se incrementa exponencialmente. Por ello, entender por qué la edad nos vuelve más vulnerables a todas estas patologías es clave para el desarrollo de terapias que puedan retrasar la aparición de enfermedades propias del envejecimiento. En este sentido, el papel central del sistema inmune, y en concreto de los linfocitos T, en el desarrollo de la multimorbilidad asociada a la edad, hace que conocer los mecanismos moleculares detrás de dicho proceso sea desafío urgente y prioritario que nos permitirá desarrollar estrategias terapéuticas para tener un envejecimiento más saludable.

El potencial terapéutico de la inmunoterapia va más allá del tratamiento del cáncer. Su relevancia para el tratamiento de patologías relacionadas con la edad, como la fibrosis o la pérdida cognitiva, está empezando a despertar interés en la comunidad científica. Es posible que, durante la próxima década, la inmunoterapia comience a utilizarse para tratar los trastornos relacionados con el envejecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI19/855), el Fondo para el Desarrollo Regional Europeo (ERDF) y la Comisión Europea por H2020-EU.1.1, el proyecto del Consejo de Investigación Europeo ERC-2016-StG 715322-EndoMitTalk y el proyecto sinérgico de la Comunidad de Madrid Y2020/Bio-6350 NutriSION-CM. El trabajo de M.M. está financiado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). El trabajo de S.D.P. está financiado por un contrato dentro del proyecto sinérgico de la Comunidad de Madrid Y2020/Bio-6350 NutriSION-CM. El trabajo de J.I.E.L. está financiado por la beca de Formación de Profesorado Universitario FPU20/0466 del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (España). Las figuras de este artículo han sido desarrolladas en biorender.com.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217.
- Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garbaging'. *Trends Endocrinol Metabolism*. 2017;28(3):199-212.
- Elyahu Y, Hekselman I, Eizenberg-Magar I, et al. Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes. *Sci Adv*. 2019;5(8):eaaw8330.
- Jenkins MR, La Gruta NL, Doherty PC, Trapani JA, Turner SJ, Waterhouse NJ. Visualizing CTL activity for different CD8+ effector T cells supports the idea that lower TCR/epitope avidity may be advantageous for target cell killing. *Cell Death Differ*. 2009;16(4):537-542.
- Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nat Commun*. 2018;9(1):5435.
- Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol*. 2021;22(6):687-698.
- Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505(7483):335-343.
- Baixaui F, Acín-Pérez R, Villarroya-Beltrí C, et al. Mitochondrial Respiration Controls Lysosomal Function during Inflammatory T Cell Responses. *Cell Metab*. 2015;22(3):485-498.
- Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*. 2020;368(6497):1371-1376.
- Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021;594(7861):100-105.
- Braumüller H, Wieder T, Brenner E, et al. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence. *Nature*. 2013;494(7437):361-365.
- Carrasco E, Gómez de las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, Desdín-Micó G, Aranda JF, Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. *Nat Rev Immunol*. 2021;1-15.
- Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2016;22(2):135-137.
- Rosenzweig N, Dvir-Szternfeld R, Tsitsou-Kampeli A, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint blockade harnesses monocyte-derived macrophages to combat cognitive impairment in a tauopathy mouse model. *Nat Commun*. 2019;10(1):465.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-2311.
- Yoshida S, Nakagami H, Hayashi H, et al. The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nat Commun*. 2020;11(1):2482.
- Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature*. 2020;583(7814):127-132.
- Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells. *Nature*. 2019;573(7774):430-433.
- Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science*. 2022;375(6576):91-96.

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:

Delgado Pulido S, Escrig-Larena JI, Mittelbrunn María. Senescencia de linfocitos T: la nueva diana terapéutica contra el envejecimiento. *An RANM*. 2022;139(02): 150-155. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.doc01

TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL. MEJORAS Y EVIDENCIAS

TREATMENT OF ANEURYSMS OF THE ABDOMINAL AORTA. IMPROVEMENTS AND EVIDENCES

Francisco S. Lozano Sánchez

Catedrático y Jefe de Servicio. Hospital Universitario de Salamanca.

Palabras clave:

Aorta;
Aneurismas;
Aneurismas de la
aorta;
Aneurismas de la
aorta abdominal.

Keywords:

Aorta;
Aneurysms;
Aortic aneurysms;
Abdominal aortic
aneurysms.

Resumen

Se realiza una revisión de la literatura sobre los aneurismas de la aorta, focalizando el tema en los aneurismas de la aorta abdominal por ser la localización más frecuente. Después de introducir el tema (concepto, frecuencia, historia natural de la enfermedad, consecuencias -mortalidad-, etc.), la revisión se centra en el tratamiento individualizado de esta entidad y las mejoras obtenidas durante la última década, tanto en situaciones electivas como urgentes, que han conducido a una reducción de la mortalidad. Estas mejoras son debidas a varios componentes tales como: a) el diagnóstico precoz (efecto del screening) y el correcto seguimiento de los aneurismas (mediante eco-Doppler) que han posibilitado el incremento de más cirugías electivas y reducción de las urgentes; b) el control de los factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente del tabaco y el empleo de estatinas en este tipo de pacientes; c) al papel de la cirugía endovascular que ha permitido ampliar las indicaciones quirúrgicas a pacientes anteriormente no tributarios de cirugía abierta, incluyendo nonagenarios y algunos centenarios; y d) al efecto de la centralización de los casos más complejos (a mayor volumen, mejores resultados).

Abstract

A review of the literature on aortic aneurysms is carried out, focusing on abdominal aortic aneurysms as the most frequent location. After introducing the topic (concept, frequency, natural history of the disease, consequences -mortality-, etc.), the review focuses on the individualized treatment of this entity and the improvements obtained during the last decade, both in elective and non-elective situations, which have led to a reduction in mortality. These improvements are due to several components such as: a) early diagnosis (screening effect) and correct follow-up of aneurysms (using echo-Doppler) that have made it possible to increase more elective surgeries and reduce urgent surgeries; b) control of cardiovascular risk factors, mainly tobacco and the use of statins in this type of patient; c) the role of endovascular surgery, which has made it possible to expand surgical indications to patients previously not eligible for open surgery, including nonagenarians and some centenarians; and d) to the effect of centralizing the most complex cases (the higher the volume, the better the results).

1. INTRODUCCIÓN

Muchas personas en todo el mundo, han muerto y siguen muriendo a consecuencia de la rotura de un aneurisma de la aorta. Este hecho se produce porque la mayoría de estos aneurismas son asintomáticos y la primera manifestación clínica suele ser su rotura. Por ello, la detección precoz del aneurisma se asocia a una menor mortalidad, entre otros motivos porque permite un tratamiento quirúrgico programado.

El término aneurisma procede del griego ἀνεύρυσμα "dilatación" y ἀνευρύειν "dilatarse". Aunque fue introducido por Rufus de Efeso (siglo I a. C.), las primeras descripciones de aneurismas de la aorta y su introducción en la terminología médica se deben a Ambrosio Pare y Andrea Vesalio (s. XVI d. C.) (1).

Un aneurisma se define como una dilatación permanente y localizada en una arteria de al menos un 50% de su diámetro en comparación con el diámetro normal esperado de la arteria en cuestión (2).

Autor para la correspondencia

Francisco S. Lozano Sánchez
Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo San Vicente, 182 · 37007 Salamanca
Tlf.: +34 678 77 19 59 | E-Mail: lozano@usal.es

Los aneurismas de la aorta no son una patología rara. Todo lo contrario, cada vez afectan a más individuos, sobre todo de ciertos grupos poblacionales. El 80% se localizan en la aorta abdominal (AAA) por debajo de las arterias renales, siendo su patogenia parcialmente desconocida (degenerativo-arteriosclerosis).

La frecuencia de los AAA se ha incrementado en las últimas décadas por dos motivos: a) aumento real (incremento de la edad media de la población), y b) aumento aparente (mayor diagnóstico mediante cribados poblacionales o hallazgos incidentales). La incidencia de AAA oscila entre el 15-37 por 100.000 habitantes/año, y la prevalencia se sitúa entre el 1,7 y 12,7% (media, 5,7%). Son más frecuentes en varones, a partir de la sexta década de la vida (75% del total) (3).

La mayoría de AAA son asintomáticos y crecen con lentitud durante años. Su velocidad de crecimiento es impredecible. La mayoría crecen entre 0,2-0,3 cm/año, algunos permanecen estables años y

otros presentan un crecimiento más rápido de lo habitual (0,5-1,0 cm/año). Por ello, todo AAA pequeño no tributario inicialmente de cirugía requiere un seguimiento que valore su grado de crecimiento.

La presencia de un AAA es siempre potencialmente grave. Esta gravedad está relacionada con la aparición de complicaciones, siendo la rotura del aneurisma la más frecuente y grave. La incidencia de AAA roto en la población general es de 6,3 por 100.000 habitantes, ascendiendo a 35,5/100.000 habitantes entre los mayores de 65 años. Los AAA rotos son la 13ª causa de muerte en los EE.UU y la 10ª más común en varones. Conjuntamente los AAA rotos son el origen del 1-2% de las muertes entre varones mayores de 65 años. Finalmente, hasta un 20% de muertes súbitas se originan en un aneurisma de la aorta (4-5).

En general, la evolución de los AAA, sin corrección quirúrgica, suele conducir a la rotura, hemorragia y muerte (Figura 1).

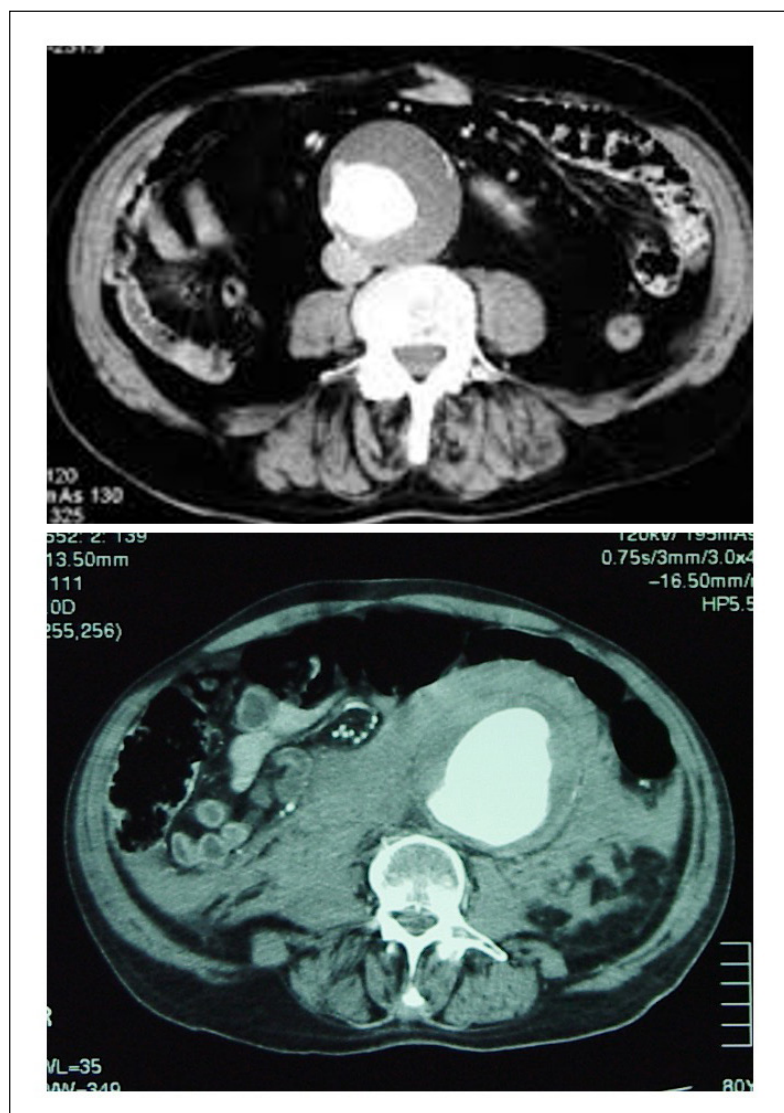


Fig. 1. TAC. Aneurisma de la aorta abdominal íntegro (arriba) y roto (abajo).

Una recopilación de 31 estudios, cifra en 15.000 las muertes/año por AAA en los EE.UU (rango 9.000 a 30.000). En Gran Bretaña, ocho estudios, refieren 6.000 (rango de 4.000 a 10.000). Por último, existe un estudio para Alemania (1.251 muertes/año) y otro para Italia (6.000 muertes/año) por igual patología (6). La tasa de mortalidad de quienes llegan con vida al hospital con un AAA roto es del 40%, y cuando el paciente sobrevive se asocia a un alto índice de complicaciones. Muchos pacientes mueren después de largos períodos en unidades de cuidados intensivos o en salas de hospitalización.

Por tanto, el reconocimiento de esta entidad, antes de la aparición de complicaciones junto a su correcta evaluación y tratamiento, presenta un pronóstico totalmente diferente de aquellas situaciones donde pacientes portadores de un aneurisma, pero no diagnosticados, precisan un tratamiento de urgencia.

Por todo lo referido, los AAA constituyen un importante problema clínico, social, y económico. El objetivo final debe dirigirse a modificar la historia natural de los AAA y con ello cambiar su dramático pronóstico. Ello se logra mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico individualizado, evitando la progresión a la fase de rotura del aneurisma, que conlleva una elevada mortalidad.

2. TRATAMIENTO

2.1. Breve historia del tratamiento de los AAA (Figuras 2 y 3).

La evolución histórica del tratamiento quirúrgico de los AAA esta bien descrita (7). En 1554 Andrea Vesalio, durante la disección de un cadáver, fue el primero en diagnosticar un AAA. Aunque en 1817, Astley Cooper practicó de forma urgente la primera ligadura de una aorta terminal para tratar un aneurisma roto de la arteria iliaca externa roto, el primer caso con éxito de ligadura por aneurisma aortico tuvo que esperar hasta 1923 (Rudolf Matas). Hasta entonces todos los AAA rotos eran mortales.

A esta primera etapa de ligadura de la aorta, le siguieron otras técnicas (*wiring*; coagulación, *wrapping*, etc.), si bien la mortalidad continuaba siendo muy elevada.

La segunda etapa, comienza en 1888 con Rudolf Matas. Su concepto de "endoaneurismorrafia" supuso un gran avance en el tratamiento de los aneurismas. Esta técnica, a diferencia de las ligaduras, permite la continuidad del riego sanguíneo hacia las extremidades inferiores.

Pero el primer gran éxito en el tratamiento quirúrgico de los AAA lo aporta Charles Dubost quien en 1951

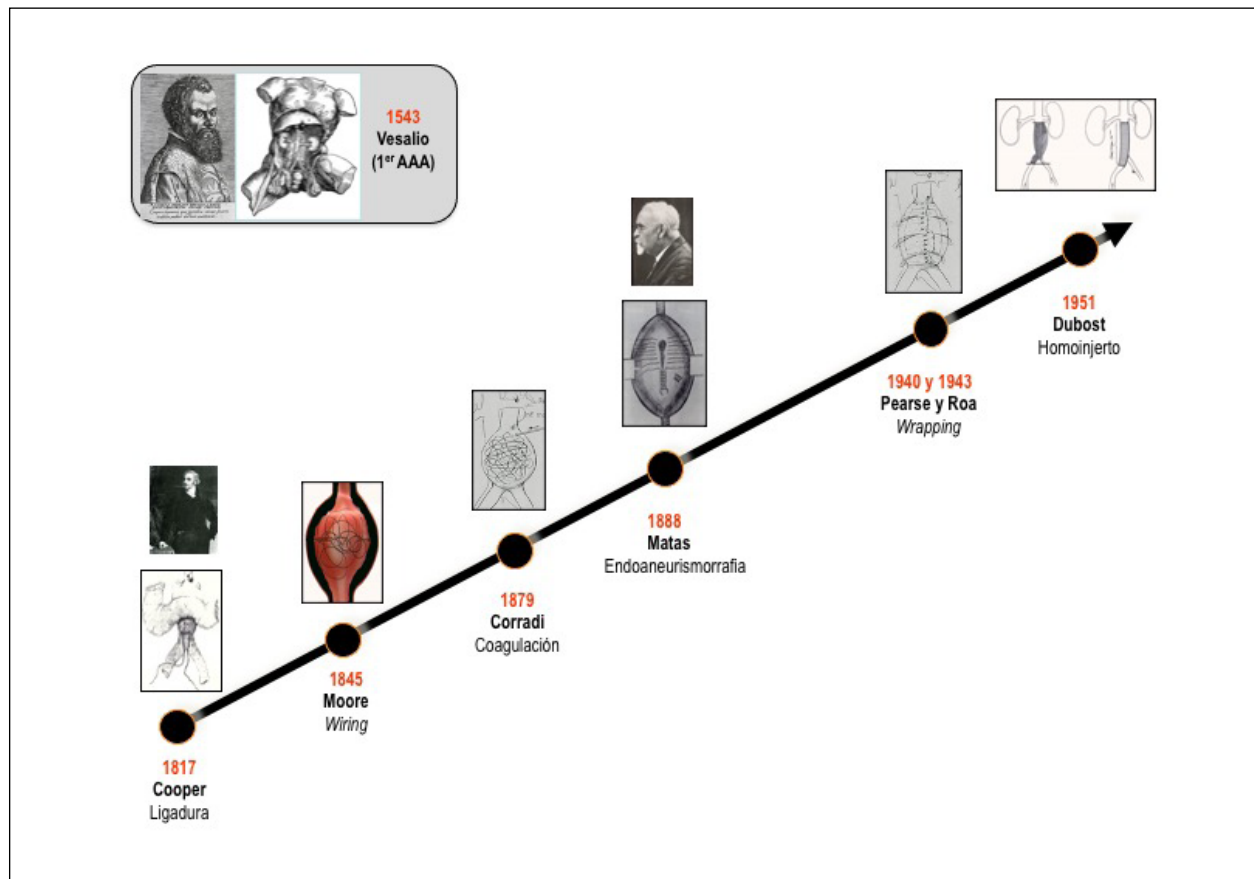


Fig. 2. Evolución del tratamiento de los aneurismas de la aorta abdominal (1): Etapa preliminar

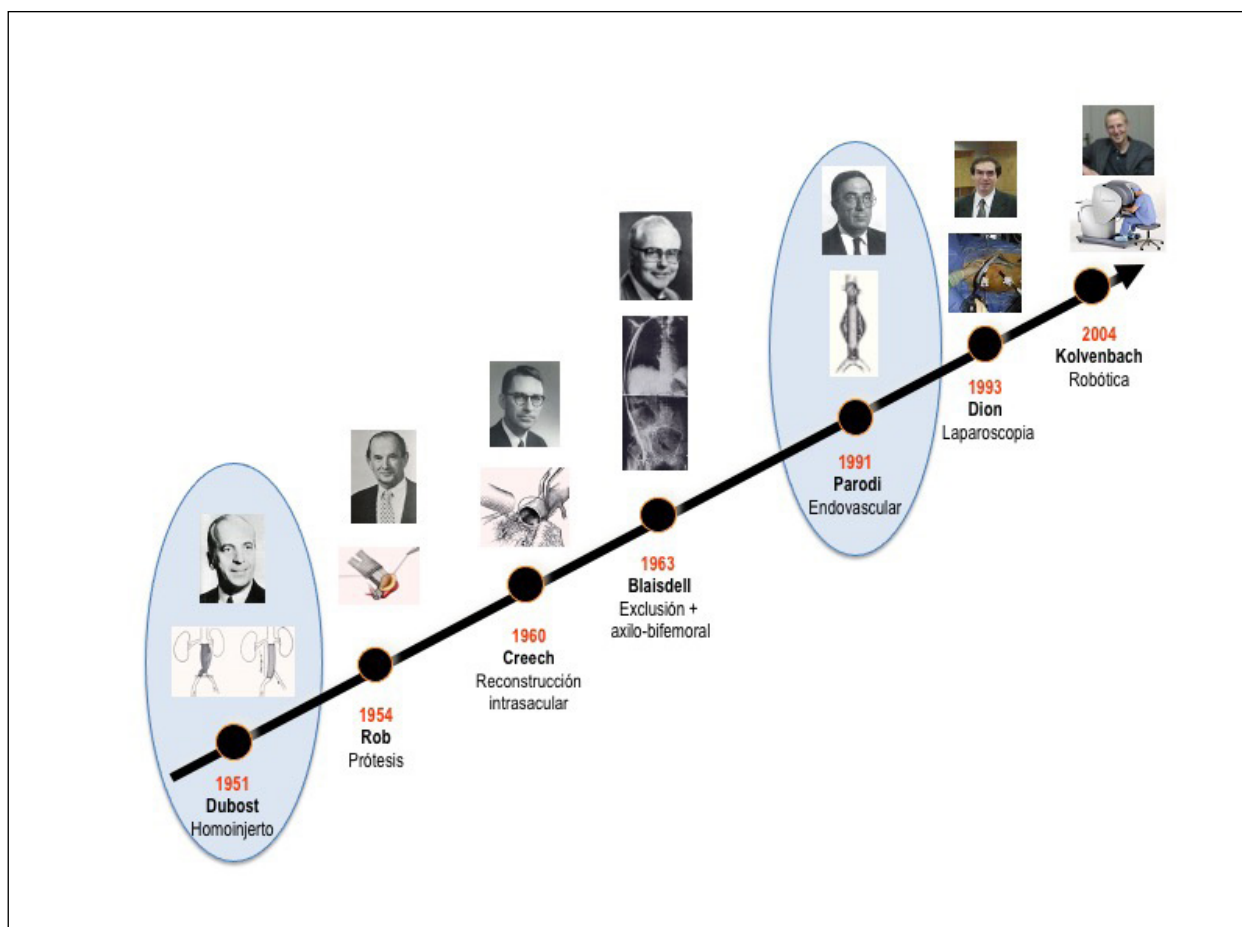


Fig. 3. Evolución del tratamiento de los aneurismas de la aorta abdominal (2): Etapa de consolidación.

reporta la primera resección de un AAA y la sustitución de la aorta resecada por un homoinjerto (8). Años después (1953) Blakemore y Voorhess insertan el primer injerto sintético (prótesis) en un AAA roto, que posteriormente populariza Rob (1954) y mejora Creech (1966) mediante su concepto de reconstrucción intrasacular.

La tercera etapa, donde nos encontramos, se denomina de reparación endovascular. Se inicia en 1991, cuando Juan Parodi, realiza su increíble aportación denominada *EndoVascular Aneurysm Repair* (EVAR) revolucionando por segunda vez, en menos de 50 años, la cirugía de los AAA (9).

El futuro es impredecible, pero parece que la revolución tecnológica será el referente de la próxima década. La cirugía laparoscópica (Dion, 1993) y robótica (Kolvenbach, 2004) de los AAA aunque descritas y practicadas en algunos centros, no han tenido la difusión de las técnicas endovasculares.

2.2. Tratamiento actual de los AAA

No existe tratamiento médico que controle la historia natural del proceso (evitando el crecimiento y posterior rotura). Actualmente, cirugía abierta (resección e interposición de

prótesis) y reparación endovascular (EVAR) compiten en el tratamiento de los AAA (Figura 4).

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, las continuas mejoras de las técnicas endovasculares, están propiciando año tras año (fundamentalmente debidas a su menor agresividad y menor morbi-mortalidad a corto plazo) un desplazamiento de la cirugía abierta, máxime en octogenarios donde muchos de estos pacientes (más por comorbilidad que por edad) quedaban excluidos para cirugía abierta (10).

Actualmente nos encontramos, en la cuarta generación de endoprótesis; ello asociado a las mejoras tecnológicas de la técnica (prótesis fenestradas, con ramas, chimeneas, sandwich, etc.) permiten ampliar las indicaciones, al permitir implantar endoprótesis en AAA anteriormente denominados no favorable, desde el punto de vista anatómico.

La cirugía de los AAA esta indicada a partir de 5,5 cm de diámetro transversal (5,0 cm en mujeres) (11). Mientras la incidencia anual de rotura es inferior al 1% entre los AAA menores de 5,5 cm, alcanza el 30% cuando el diámetro transversal del AAA supera los 6,9 cm (12). Por ello, aunque la operación sea compleja y presente una elevada mortalidad (entre el 5 y el

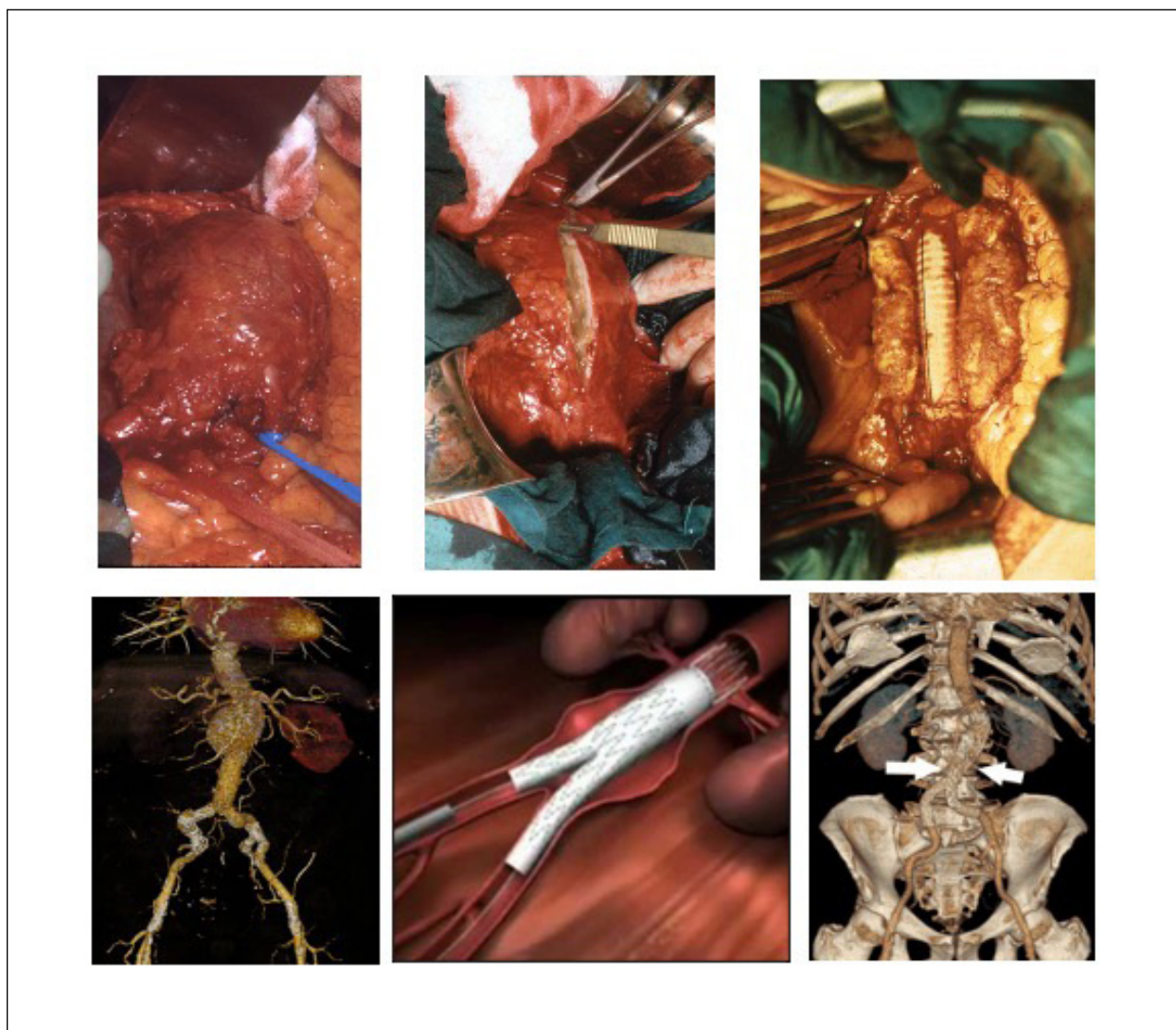


Fig. 4. Cirugía de los aneurismas de la aorta abdominal: abierta (arriba) y endovascular (abajo).

10%, relacionada con la localización del aneurisma -ej. yuxtarenal- y características del paciente -ej. edad, comorbilidades-, la abstención quirúrgica y observación suele conllevar un mayor riesgo para el paciente. Un algoritmo básico de actuación terapéutica se presenta en la figura 5.

Por el contrario, un AAA complicado/roto es una situación dramática, del silencio pasa a la extrema gravedad en minutos. La mortalidad de los pacientes que llegan vivos al hospital puede alcanzar el 50% (12).

3. RESULTADOS: SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD

3.1. Supervivencia de los pacientes con AAA intervenidos

Desde los albores de la cirugía abierta de los AAA conocemos que la supervivencia a 10 años

de los pacientes intervenidos, una vez descontada la mortalidad perioperatoria, es superponible a la población normal y muy superior a los pacientes con AAA no intervenidos, de los cuales no queda ninguno con vida a los 8 años del seguimiento (13). Igualmente es conocida, como la mortalidad a treinta días, entre la cirugía electiva y urgente (AAA rotos) presenta la mayor diferencia de toda la patología quirúrgica (la mortalidad pasa del 5 al 50%); pasado este periodo la supervivencia a cinco años es similar para todos los pacientes (14).

A pesar de lo anteriormente referido, la esperanza de vida y las causas de muerte después de la reparación de un AAA no están bien caracterizadas. Sobre 619 pacientes consecutivos (152 rotos) tratados por AAA (63% EVAR) en una sola institución entre 2003-2011 se encontró una supervivencia a cinco años del 65% para los AAA íntegros y del 41% para los AAA rotos ($p < 0,001$) (15). Las muertes relacionadas con los AAA se produjeron en el 35% y las muertes relacionadas con el cáncer en el 29% de los pacientes fallecidos. EVAR redujo la mortalidad perioperatoria, pero no se observó ningún beneficio en la

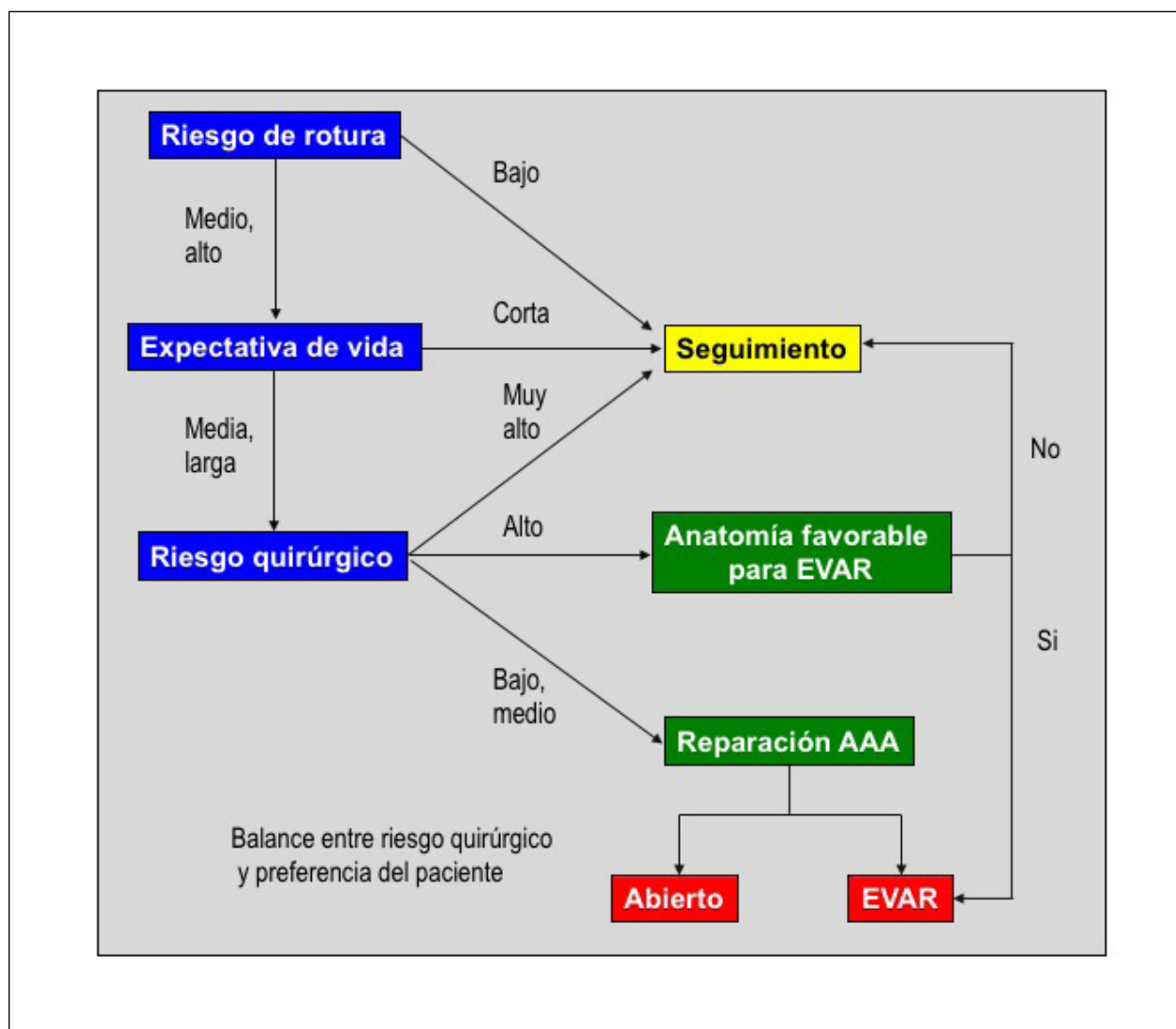


Fig. 5. Algoritmo básico de decisión de los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) (EVAR, Endovascular Aortic Repair).

supervivencia a largo plazo. Después de superado el período perioperatorio, la supervivencia entre los pacientes con AAA intactos y rotos fue similar. Por lo tanto, a largo plazo, las muertes se distribuyen en proporciones similares entre causas cardiovasculares y relacionadas con el cáncer.

3.2. Mortalidad contemporánea de los AAA

Se dispone de datos procedentes de 19 países (14 europeos, incluido España; 2 australianos, 2 norteamericanos, y 1 asiático) que recogen la mortalidad por AAA durante el período 1994-2010. Los datos de mortalidad por AAA son muy heterogéneos. En EE.UU y Gran Bretaña los datos muestran una reducción de mortalidad; por el contrario Hungría, Rumania, Austria y Dinamarca presentan por este orden un incremento en la mortalidad por AAA. Las cifras para España lo sitúan en una situación intermedia y estacionaria (16).

Conjuntamente el estudio muestra una relación positiva entre una menor mortalidad por AAA

y un mayor control de la hipertensión arterial, dislipemia o la abstención del tabaco. Por lo tanto, la mortalidad por AAA no ha descendido de forma global y sólo aquellos países que controlan bien los factores de riesgo cardiovascular presentan mejores resultados al respecto (16).

3.3. Mortalidad contemporánea de los AAA rotos

La mortalidad global de los AAA rotos se sitúa entre el 80-90%. Si llegan vivos al hospital su mortalidad postoperatoria es del 40-50%.

Un amplio metaanálisis (1954-1997), observó una reducción en la mortalidad postoperatoria del 3,5% por década (17). Un metaanálisis posterior (1991-2006), refería que la mortalidad postoperatoria se había estabilizado en el 48,5%; su explicación era la mayor edad de la población tratada (18).

Otra revisión sistemática y metaanálisis mostró una mortalidad del 81% (intervalo del 78-83) para los AAA rotos. Dicha mortalidad había descendido en

el transcurso de los años, pasando del 86% (83-89%) al 74% (77-77%) teniendo como año de corte 1990. El 32% (27-37%) de los pacientes con AAA rotos mueren antes de llegar al hospital. Conjuntamente, el porcentaje de pacientes no intervenidos fue del 40% (33-47%) que también descendió con los años (19).

Es objetivable cómo en las últimas décadas se aprecia una reducción de la mortalidad por AAA rotos tanto en Gran Bretaña (20-21) como en los EE.UU (5), más marcada en los hombres respecto de las mujeres.

4. RESULTADOS: UNA MEJORA CONTINUA

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de los AAA, los resultados (mortalidad global) no son los óptimos, aunque existen datos para el optimismo (Figura 6).

4.1. Disminución del número de AAA rotos. Efecto de tabaco y la cirugía electiva

Un estudio realizado entre 1979-2009 en Inglaterra y Gales (20) detectó, a partir de 1997, un menor número de ingresos de pacientes con AAA rotos (de 18,6 al 13,5 por 100.000 habitantes, y para todas las edades). De este menor número de AAA rotos se deriva una reducción de la mortalidad por esta enfermedad (pasando del 65,6 al 44,6 por 100.000 habitantes). Esta disminución, fundamentalmente apreciada en hombres, se debe a una reducción del hábito tabáquico en la población general y a un incremento moderado en el número de intervenciones por AAA electivos, fundamentalmente entre pacientes mayores de 75 años. Se estima que se están evitando entre 8-11 muertes por 100.000 habitantes debido a la reducción del hábito tabáquico y otras tantas al incremento de la cirugía electiva. Por el contrario, fueron inciertos los efectos del control de la hipertensión arterial y la dislipemia. En cualquier caso, las cifras de supervivencia entre los pacientes sometidos a AAA rotos no cambió durante ese periodo.

El mismo grupo -Anjum y cols- (21) refieren cómo entre 1989 y 2009 se aprecia un descenso de ingresos de pacientes con AAA rotos y un incremento de los AAA electivos.

4.2. Reducción de la mortalidad. Efecto de las estatinas

Una revisión sistemática que incluye un ensayo aleatorizado y 36 estudios de cohortes (n = 134.290 pacientes) refiere que el 59,9% de los pacientes con AAA íntegros recibieron estatinas (22). Los pacientes con estatinas, en comparación con aquellos sin estatinas, presentaron una mortalidad a largo plazo significativamente más baja y también una mortalidad inferior, a corto

plazo, después de la reparación del aneurisma. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que tomaban o no estatinas en relación con las complicaciones cardiovasculares perioperatorias o la contracción del saco después de EVAR o la tasa de crecimiento del AAA bajo vigilancia. Todos estos hallazgos sugieren la utilidad de las estatinas en el manejo de los AAA.

4.3. Reducción de la mortalidad de los AAA electivos. Efecto del *screening*

Los cribados reducen la mortalidad en el 53% de los pacientes detectados con AAA, que en caso contrario probablemente finalizarían en AAA rotos (4).

En varones la identificación de un AAA mediante *screening*, proporciona una mayor supervivencia respecto de la detección accidental del mismo (23). La menor mortalidad después de cirugía electiva en casos diagnosticados mediante *screening* se explica porque en este grupo existe un mayor número de pacientes jóvenes, con menores diámetros del aneurisma y mejores condiciones anatómicas para EVAR. En los casos diagnosticados incidentalmente existe de todo, pero también situaciones más avanzadas y complejas.

El cribado en busca de AAA reduce la mortalidad, como evidencia el *Multicentre Aneurysm Screening Study* (24), que comparó un grupo de cribado frente a otro control (no cribado). Los pacientes con un AAA (3,0 cm o más) detectados en el cribado fueron sometidos a vigilancia y se les ofreció cirugía cuando cumplían los criterios predefinidos. Los efectos a largo plazo de la detección del AAA frente a grupo control fueron contundentes; el cribado resultó en una reducción de la mortalidad por todas las causas, y el beneficio en la mortalidad relacionada con AAA continuó acumulándose durante todo el seguimiento. Trece años después había 224 muertes relacionadas con AAA en el grupo cribado frente a 381 del grupo control. Se estimó que 216 hombres necesitan ser invitados al grupo cribado para salvar una muerte durante los próximos 13 años.

4.4. Reducción de la mortalidad de los AAA. Efecto de la centralización

La centralización para el tratamiento de enfermos con AAA no complicados (electivo) y rotos, mejora los resultados postoperatorios (mortalidad, morbilidad, y estancias postoperatorias) al beneficiarse de la experiencia del equipo quirúrgico que maneja altos volúmenes de pacientes. A esta conclusión llega una revisión sistemática (25).

Otra revisión sistemática y metaanálisis, con casi medio millón de cirugías por AAA, puso de manifiesto que los hospitales con elevados volúmenes anuales de cirugía se asocian significativamente a una menor mortalidad tanto en la reparación de AAA electivos como rotos. Ello sugiere que

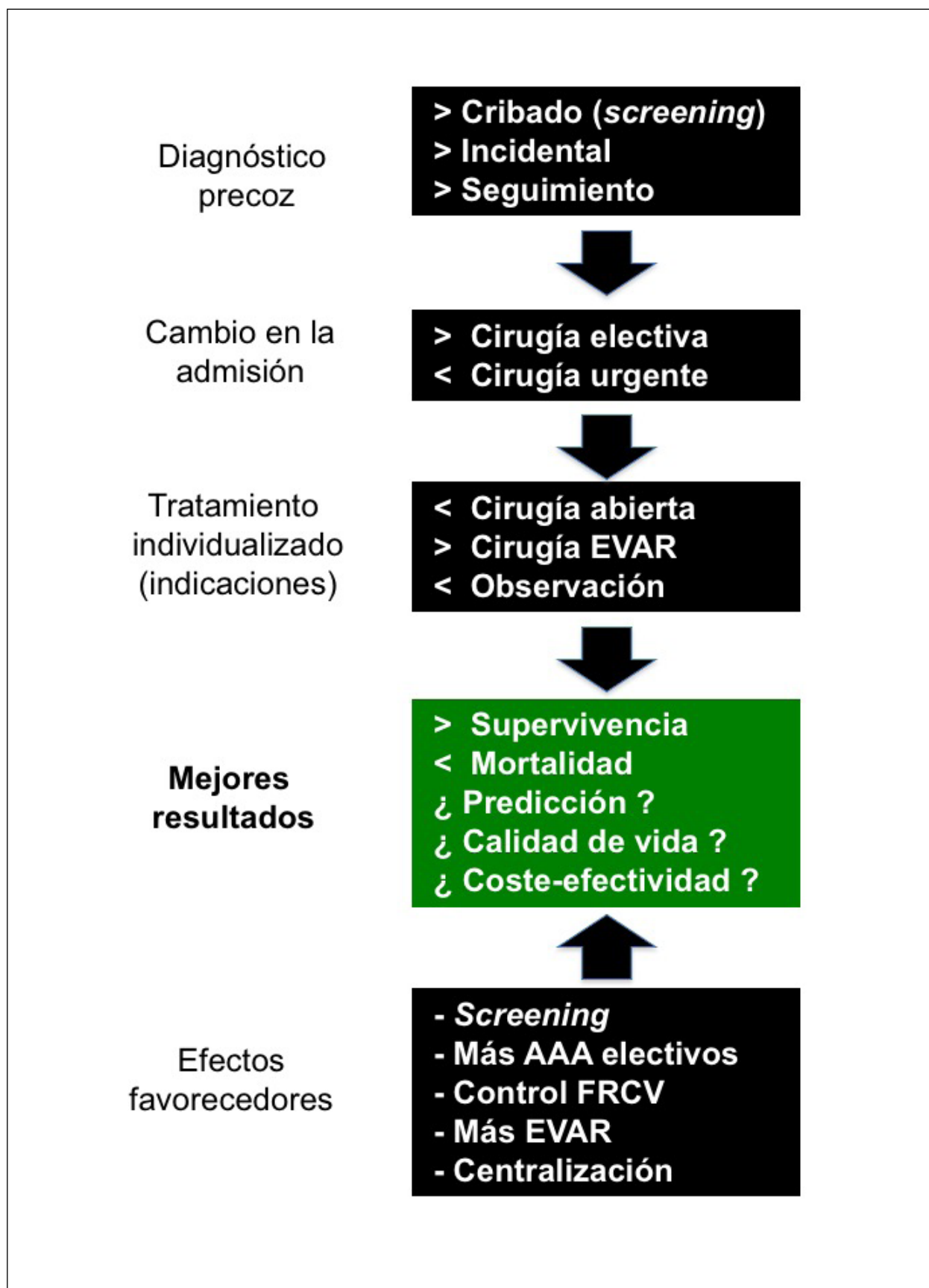


Fig. 6. Factores que mejoran los resultados en los aneurismas de la aorta abdominal (FRCV, factores de riesgo cardiovascular; EVAR, Endovascular Aortic Repair).

la cirugía de los AAA debería realizarse preferentemente en los centros de mayor volumen, con un umbral mínimo de 43 AAA totales y 15 AAA rotos por año (26).

4.5. Reducción de la mortalidad de los AAA. Efecto de la técnica endovascular

La reparación EVAR de urgencia ofrece mayor supervivencia respecto de la reparación abierta (27). Las tasas de mortalidad fueron del 21,3% para la reparación urgente (AAA sintomáticos) y del 46,3% para la reparación de AAA rotos. EVAR se empleó en el 16,3 y 7,6% de las reparaciones urgentes por aneurismas sintomáticos y rotos respectivamente. Finalmente, la reparación de los AAA rotos en los hospitales, con una carga de trabajo electiva mayor, se asoció con menores tasas de mortalidad, independientemente de la modalidad de tratamiento. Este estudio realizado en Inglaterra aconseja que los servicios que operan AAA de urgencia/rotos deben incorporar las técnicas EVAR.

Stather y cols (3) realizando una revisión sistemática y un metaanálisis, llegan a la conclusión de que la reparación endovascular de los AAA no presenta beneficios respecto de la cirugía abierta de los mismos, en lo que se refiere a supervivencia a largo plazo. Aunque la mortalidad, a 30 días de la cirugía abierta es superior al EVAR, esta ventaja se equilibra a largo plazo fundamentalmente por el elevado número de complicaciones y la necesidad de reintervenciones que precisa la técnica EVAR (28).

En los AAA rotos, otro metaanálisis concluye cómo el EVAR confiere beneficios en términos de mortalidad perioperatoria y menor número de estancias hospitalarias (29).

Otras revisión sistemática y metaanálisis posterior (30) que incluye 37.781 pacientes intervenidos de AAA electivo o de urgencia por cirugía abierta o endovascular llega a similares conclusiones, es decir que el EVAR presenta menores porcentajes de mortalidad, morbilidad y estancias postoperatorias respecto de la cirugía abierta, tanto para aneurismas programados como intervenidos de urgencia.

Conjuntamente existen estudios que muestran diferencias internacionales en lo referente a la mortalidad después de cirugía por AAA electivo mediante EVAR. Un estudio, entre 2005 y 2010, comparó el uso de la reparación endovascular y la mortalidad hospitalaria para la reparación electiva de AAA en Inglaterra y Estados Unidos (31). Se incluyeron 21.272 pacientes en Inglaterra y 196.113 en los Estados Unidos. La mortalidad hospitalaria fue mayor en Inglaterra (4,09% frente 1,96%) y la EVAR menos frecuente (37,33% frente 64,36%). Estas observaciones persistieron al ajustar por edad y género. En ambos países, la mortalidad fue más baja y un mayor uso de EVAR en los centros que realizan un mayor número de reparaciones AAA por año. En Inglaterra, la menor mortalidad y el

mayor uso de EVAR se apreció fundamentalmente en los grandes hospitales docentes.

Por otro lado, a pesar de las ventajas iniciales del EVAR en el tratamiento de los AAA rotos es preciso mencionar que no más del 12% son reparados de esta manera; consideraciones anatómicas y razones institucionales (entrenamiento de los cirujanos, equipamiento, etc.) hacen que todavía la reparación abierta sea el procedimiento habitual de los AAA rotos en muchos centros (4).

En opinión de Khan y cols (32), los avances en la reparación endovascular de los AAA ha superado las barreras anatómicas asociadas a cuellos cortos y desafiantes; por ello debemos suponer que la reparación abierta disminuirá. No obstante, todavía hay una necesidad clínicamente significativa para la cirugía aórtica abierta.

La mayor supervivencia perioperatoria mediante EVAR urgente, respecto de la cirugía abierta, parece estar bien documentada. ¿Pero se mantiene esta ventaja durante el seguimiento?. Una muy reciente revisión sistemática y metaanálisis contestó a esta pregunta incluyendo tres ensayos aleatorios y 22 estudios observacionales con un total de 31.383 pacientes, donde la duración media del seguimiento varió de 232 días a 4,9 años (33). La mortalidad por todas las causas después del alta no fue significativamente diferente entre las dos modalidades de tratamiento. Sin embargo, una metarregresión mostró que la diferencia de mortalidad a favor de EVAR fue más pronunciada en los estudios más recientes. Los autores concluyen que EVAR mostró un beneficio de mortalidad sostenido durante el seguimiento en comparación con la reparación abierta, lo que justifica esta estrategia como de elección en los AAA rotos.

Conjuntamente referir que el aumento de la cirugía endovascular frente a la cirugía abierta supone el desafío de establecer suficiente experiencia institucional en ambos procedimientos. En la actualidad, posiblemente, muchos nuevos especialistas están desequilibrando su formación hacia las técnicas endovasculares.

4.6. Tratamiento quirúrgico de los AAA en nonagenarios y centenarios

La prevalencia de los AAA en personas nonagenarias y centenarias está en aumento. Tradicionalmente la edad muy avanzada ha sido considerada como un factor de riesgo que aleja a estos pacientes de la reparación abierta del AAA hacia una conducta expectante. Sin embargo, la reducción de la morbilidad y mortalidad precoz que aporta la cirugía endovascular (EVAR), ofrece una oportunidad para la reparación de AAA en pacientes que antes se consideraban de muy alto riesgo para la cirugía abierta.

En 2010, una experiencia en 24 nonagenarios sometidos a reparación electiva de un AAA mediante EVAR y seguimiento durante un período

de 9 años, abrió esta opción (34). A pesar de su edad avanzada, estos pacientes se beneficiaron del EVAR con baja morbilidad, mortalidad (4,2%), y una media de supervivencia superior a 2,4 años. La supervivencia parece mejor en aquellos pacientes con menos de 5 comorbilidades. Con o sin síntomas, los pacientes mayores de 90 deben ser considerados para EVAR. Otra experiencia, publicada el mismo año, concluyó que el riesgo es aceptable pero pequeño el beneficio (35).

Una reciente revisión sistemática identificó seis informes retrospectivos que incluían 361 pacientes (81% hombres) con una edad media de 91,6 años. El tamaño medio del aneurisma fue de 69 mm. Las comorbilidades incluyeron hipertensión (81%), cardiopatía isquémica (50%), enfermedad vascular periférica (30%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20%). No hubo mortalidad intraoperatoria, el 22% de los pacientes tuvo complicaciones médicas o quirúrgicas perioperatorias y el 24% endofugas. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 4 días. La mortalidad a los 30 días fue del 5 % y la supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 82 %, 56 % y 17 %, respectivamente. La revisión concluye que aunque las tasas de complicaciones y la supervivencia a más largo plazo después de la EVAR electiva en nonagenarios cuidadosamente seleccionados parecen aceptables, son más altas que las reportadas en pacientes más jóvenes. Dada la limitada expectativa de vida de estos pacientes, se debe individualizar antes de realizar EVAR en nonagenarios (36).

La experiencia con centenarios es muy limitada. Un reciente informe describe el segundo caso de reparación de AAA en un centenario en la literatura y el primer EVAR informado en este grupo demográfico. El paciente sobrevivió durante 2 años después del procedimiento, libre de complicaciones relacionadas con el aneurisma y el procedimiento realizado (37).

CONCLUSIONES

- a. La prevalencia y alta mortalidad tras la rotura de un AAA es un tema de preocupación.
- b. El control de los factores de riesgo, fundamentalmente el tabaco, han contribuido a disminuir la incidencia y mortalidad por AAA.
- c. La cirugía es el único enfoque curativo de los AAA. Pero, se asocia a morbilidad y mortalidad.
- d. El aumento de la cirugía endovascular frente a la abierta revela el desafío de establecer suficiente experiencia hospitalaria en ambos procedimientos.
- e. Una tendencia hacia el EVAR, motiva controversias: cambio (aumento) en las indicaciones quirúrgicas, la opinión del paciente en el proceso de decisión, impacto económico, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoniou GA, Antoniou AI, Antoniou SA, Lazarides MK. A historical perspective of medical terminology of aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011;54(5):1527-1528.
2. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13(3):452-458.
3. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100(7):863-872.
4. Eslami MH, Messina LM. Ruptured AAA: open surgical management. *Semin Vasc Surg* 2010;23(4):200-205.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Compressed Mortality File 1999-2009. CDC WONDER Online Database, compiled from Compressed Mortality File 1999-2009 Series 20 No. 2O, 2012. Available at: <http://wonder.cdc.gov/cmfi-cd10.html>. Accessed November 23, 2012.
6. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(3):240-242.
7. Ros Díe E. Los aneurismas de aorta, de la ligadura a las endoprótesis. Un reto quirúrgico de más de 2000 años. Discurso de recepción como académico de número. Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Granada 2014.
8. Dubost C, Allary M, De Economos N. A propos du traitement des aneurysmes de la aorte: ablation del aneurysme et retablissement de la continuité par grafée di aorte humaine conserve. *Mem Acad Chir* 1951;73:381-383.
9. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5(6):491-499.
10. Lozano FS, Marinello J, Moreno RM, et al, representing the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery. Monitoring the practice of vascular surgery. Findings from a national registry (1996-2011). *World J Surg* 2014;38(1):241-251.
11. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003;37(4):724-732.
12. Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2014;371(22):2101-2108.

13. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris Jr GC, Royster TS, Abbott WP. Aneurysm of Abdominal Aorta. Analysis of Results of Graft Replacement Therapy. One to Eleven Years After Operation. *Ann Surg* 1964;160: 622-638.
14. Hicks GL, Eastland MW, DeWeese JA, May AG, Rob CG. Survival improvement following aortic aneurysm resection. *Ann Surg* 1975;181(6):863-869.
15. Bastos Gonçalves F, Ultee KH, Hoeks SE, Stolk RJ, Verhagen HJ. Life expectancy and causes of death after repair of intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2016;63(3):610-616.
16. Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014;129(7):747-753.
17. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002;89(6):714-730.
18. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJ, Legemate DA, Balm R. Meta analysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(5):558-570.
19. Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, Balm R, Legemate DA. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100(11):1405-1413.
20. Anjum A, Powell JT. Is the incidence of abdominal aortic aneurysm declining in the 21st century? Mortality and hospital admissions for England & Wales and Scotland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(2):161-166.
21. Anjum A, von Allmen R, Greenhalgh R, Powell JT. Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *Br J Surg* 2012;99(5):637-645.
22. Xiong X, Wu Z, Qin X, et al. Meta-analysis suggests statins reduce mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2022;75(1):356-362.e4.
23. Lindholt JS, Norman PE. Meta-analysis of postoperative mortality after elective repair of abdominal aortic aneurysms detected by screening. *Br J Surg* 2011;98(5):619-622.
24. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) Group. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012;99(12):1649-1656.
25. Marlow NE, Barraclough B, Collier NA, et al. Effect of hospital and surgeon volume on patient outcomes following treatment of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(5):572-579.
26. Holt PJ, Poloniecki JD, Gerrard D, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between volume and outcome in abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007;94(4):395-403.
27. Holt PJ, Karthikesalingam A, Poloniecki JD, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Propensity scored analysis of outcomes after ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2010;97(4):496-503.
28. Qadura M, Pervaiz F, Harlock JA, et al. Mortality and reintervention following elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;57(6):1676-1683.
29. Qin C, Chen L, Xiao YB. Emergent endovascular vs. open surgery repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87465.
30. Thomas DM, Hulten EA, Ellis ST, et al. Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Elective and Emergent Setting in a Pooled Population of 37,781 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ISRN Cardiol* 2014;2014:149243.
31. Karthikesalingam A, Holt PJ, Vidal-Diez A, et al. The impact of endovascular aneurysm repair on mortality for elective abdominal aortic aneurysm repair in England and the United States. *J Vasc Surg* 2016;64(2):321-327.
32. Kontopodis N, Galanakis N, Ioannou CV, Tsetis D, Becquemin JP, Antoniou GA. Time-to-event data meta-analysis of late outcomes of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2021;74(2):628-638.e4.
33. Khan S, Lombardi JV, Carpenter JP, Trani J, Alexander JB, Caputo FJ. Open abdominal aortic aneurysm repair is still necessary in an era of advanced endovascular repair. *J Vasc Surg* 2016;64(2):333-337.
34. Goldstein LJ, Halpern JA, Rezayat C, et al. Endovascular aneurysm repair in nonagenarians is safe and effective. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1140-1146.
35. Jim J, Sánchez LA, Sicard GA, et al. Acceptable risk but small benefit of endovascular aneurysm repair in nonagenarians. *Ann Vasc Surg* 2010;24(4):441-446.
36. Wigley J, Shantikumar S, Hameed W, Griffin K, Handa A, Scott DJ. Endovascular aneurysm repair in nonagenarians: a systematic review. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):385-391.
37. Sheikh Z, Crockett S, Selvakumar S. Endovascular aneurysm repair in a centenarian: case report and systematic literature review. *J Surg Case Rep*. 2020;2020(4):rjaa025.

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:

Lozano Sánchez FS. Tratamiento de los aneurismas de la aorta abdominal. Mejoras y evidencias. *An RANM*. 2022;139(02): 156-166. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev05

REVISIÓN

CIRUGÍA CONSERVADORA DEL BAZO. FUNDAMENTOS Y OPCIONES TÉCNICAS

CONSERVATIVE SURGERY OF THE SPLEEN. BASES AND TECHNICAL OPTIONS

José Antonio Rodríguez Montes

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

Palabras clave:

Traumatismos del bazo;
Bazo;
Esplenectomía;
Cirugía conservadora del bazo;
Preservación esplénica.

Keywords:

Spleen trauma;
Spleen;
Splenectomy;
Conservative surgery of the spleen;
Splenic preservation.

Resumen

La revisión de la literatura referente a la cirugía del bazo nos muestra que la esplenectomía completa, sin importar el grado de lesión esplénica, se ha constituido a lo largo de los siglos en el tratamiento de elección, no solo por la falta de métodos más conservadores sino porque no fue posible identificar alguna función importante del órgano. Aunque el bazo no es esencial para la vida, su exéresis puede ocasionar una menor resistencia a infecciones sistémicas y una más fácil difusión por vía hemática de bacterias a pesar de que sus funciones pueden ser asumidas por otros órganos linfoides y por la médula ósea.

El reconocimiento de las funciones inmunológicas y de la estructura segmentaria del bazo han sido las condiciones que han permitido sentar las bases de la cirugía conservadora en los traumatismos del órgano y ha sido el riesgo de infección, en particular de la sepsis post-esplenectomía, el que ha impulsado el diseño y aplicación de diferentes métodos y técnicas operatorias para evitar la esplenectomía completa, puesto que la conservación de una porción del órgano podría ser suficiente para prevenir tan temible complicación.

En este artículo se exponen los fundamentos y opciones técnicas de la cirugía conservadora en traumatismos del bazo

Abstract

Review of the literature regarding spleen surgery shows us that total splenectomy, regardless of the degree of splenic injury, has been established over the centuries in the treatment of choice, not only because of the lack of more conservative methods because it was not possible to identify some important function of the spleen.

Although the spleen is not essential for life, its removal can cause lower resistance to systemic infections, and easier diffusion by hematic route of bacteria although their functions can be assumed by other lymphoid organs and bone marrow.

Recognition of immune functions and the segmental structure of the spleen have been that have laid the bases of conservative surgery in spleen trauma, and the increased risk of infection has gone, in particular the post-splenectomy sepsis, who has promoted the design and application of different methods and operative techniques to avoid the total splenectomy, since the conservation of a portion of organ could be enough to prevent such a fearsome complication.

In this article the fundamentals and technical options of conservative surgery in spleen trauma are exposed.

INTRODUCCIÓN

Hasta el último tercio del siglo XX la esplenectomía completa ha sido el procedimiento de elección en el tratamiento de los traumatismos del bazo (1), no solo por la falta de métodos conservadores, sino porque no fue posible identificar alguna función importante del órgano. Desde 1911, año en que Theodor Kocher, autoridad quirúrgica del momento, estableció que la esplenectomía no

tenía efectos adversos (2*), hasta 1952, cuando King y Schumacker (3) notificaron el riesgo de sepsis fulminante, la anesplenía se consideraba una condición segura, a pesar de que en 1919 Morris y Bullock (4) informaron que la extirpación del bazo se asociaba con mayor riesgo de infecciones.

Aunque el bazo no es esencial para la vida, su exéresis puede ocasionar una menor resistencia a infecciones sistémicas y una más fácil difusión por vía hemática de bacterias, a pesar de que sus

Autor para la correspondencia

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

funciones pueden ser asumidas por otros órganos linfoides y por la médula ósea. Este mayor riesgo de infección se produce porque la esplenectomía total ocasiona: pérdida de la función filtrante del bazo para eliminar partículas antigénicas y bacterias; menor producción de células de memoria y de anticuerpos IgM (incluidas tuftsin y properdina); reducción de la actividad de células T amplificadoras; y mayor concentración sérica de IgE.

Dos hechos han sido relevantes para el desarrollo e implantación de la cirugía conservadora del bazo: la demostración por Nguyen de la división de dos mitades esplénicas independientes en su vascularización y separadas por un plano avascular perpendicular al eje mayor del bazo, que están a su vez dispuestas de una forma apilada o metamérica denominadas "territorios esplénicos", "lóbulos" y "segmentos" (5) (6) y la publicación por Campos Christo de ocho esplenectomías parciales realizadas con éxito (7), iniciando así una nueva era en la cirugía del bazo.

El reconocimiento de las funciones inmunológicas y de la estructura segmentaria del bazo han sido las condiciones que han permitido fundamentar científicamente las indicaciones de cirugía conservadora en los traumatismos del bazo, aunque ya existieron algunos intentos en los siglos XVII y XIX (1) y ha sido el mayor riesgo de infección, en particular de la sepsis post-esplenectomía, el que ha impulsado el diseño y aplicación de diferentes métodos y técnicas operatorias para evitar la esplenectomía completa, puesto que la conservación de una porción del órgano podría ser suficiente para prevenir tan temible complicación (8).

TRAUMATISMOS DEL BAZO

A partir de los años 70 del siglo pasado el número de esplenectomías se ha incrementado a nivel mundial, llegando al doble de las realizadas en los años anteriores (en EEUU 30.000/año; en España casi 3000/año) por considerada inevitable en traumatismos, en ciertas enfermedades hematológicas, en procesos mieloproliferativos y por fines diagnósticos. Globalmente, la incidencia de esplenectomía es 6,4-7,1/100.000 hab./año, siendo las indicaciones más comunes las enfermedades hematológicas (25%) y los traumatismos (25%), aunque en estos últimos la frecuencia de esplenectomía completa ha disminuido por la aplicación de los nuevos métodos de preservación.

El bazo resulta lesionado en al menos una cuarta parte de los traumatismos abdominales cerrados (9) siendo en la cuarta parte de los pacientes o en algo menos (10) el bazo el único órgano lesionado. En lesiones abdominales múltiples el bazo se encuentra lesionado en el 44% de los casos (11).

¿Cómo se explica la frecuencia de las lesiones traumáticas del bazo?

Se explica por tres razones: a) de índole estructural, tales como la delgadez de la cápsula, la friabilidad (órgano *rencoroso*) y riqueza vascular, etc; b) de índole anatómica, como la existencia de segmentos y repliegues peritoneales, entre otros el omentoesplénico o *repliegue criminal* responsable de la mayoría de las pequeñas avulsiones capsulares o traumatismos menores del bazo (12) producidos, sobre todo, en el curso de operaciones abdominales que le mantienen en posición y fijan a los órganos próximos (13), y c) eventualmente por patología previa del órgano (esplenomegalia, adherencias a estructuras vecinas por periesplenitis, etc).

Clasificación

Las lesiones que puede presentar el bazo debidas a un traumatismo son muy variadas y han sido objeto de numerosas clasificaciones, de las que expondremos las más utilizadas en la práctica clínica habitual. Pueden observarse desde pequeñas equimosis subserosas hasta el estallido o la fragmentación del órgano. A efectos de evolución, pronóstico y tratamiento, se distinguen dos grandes grupos de lesiones traumáticas del bazo:

- Las que no implican solución de continuidad de la cápsula: equimosis subserosas y hematomas subcapsulares o centrales (intraparenquimatosos) que pueden ser causa de la rotura en dos tiempos del bazo. Este tipo de lesiones, por sí mismas, no se acompañan de manifestaciones de hemoperitoneo ni de anemia aguda hemorrágica y shock hipovolémico.
- Lesiones con solución de continuidad de la cápsula que cursan con vertido de sangre, más o menos abundante, a la cavidad peritoneal. La gravedad de este tipo de lesiones es también muy variable y abarca desde los desgarros o avulsiones capsulares (muy frecuentes en operaciones quirúrgicas abdominales en el área supramesocólica que a menudo son la causa de esplenectomía incidental) hasta las fisuras, desgarros, secciones y estallido esplénico; en este grupo deben incluirse los arrancamientos del pedículo esplénico.

Dixon y cols. (14) distinguen en el bazo tres regiones concéntricas: hiliar, intermedia y periférica, con muy diferente importancia quirúrgica en los traumatismos esplénicos desde el punto de vista terapéutico.

Fisher y cols. (15) basándose en estudios angiográficos consideran cuatro áreas principales de lesión esplénica: polar superior, polar inferior, hiliar y periférica. Estos autores, mejorando clasificaciones angiográficas previas, consideran tres tipos principales de lesión: a) masiva, que comprende la

(*) Theodor Kocher (1841-1917), en 1911 formuló este concepto: Las lesiones del bazo exigen la extirpación de la glándula, no hay ningún efecto perjudicial después de extirparla, en tanto se detiene con eficacia el peligro de la hemorragia (2). Considerado el mejor cirujano de su tiempo, fue laureado con el Premio Nobel en 1909.

sección esplénica o la sección de las ramas arteriales principales; b) mayor, en el que se incluyen las grandes extravasaciones intra o extraesplénicas del medio de contraste, el hematoma extraesplénico o subcapsular y las grandes áreas avasculares, que corresponden, angiográficamente a desgarros rellenos de coágulos; c) menor, que abarca pequeñas áreas avasculares, pequeñas extravasaciones con aspecto de nevada difusa o regional tipo Seurat (16) (pintor postimpresionista o neoimpresionista puntillista).

Shackford y cols (17) clasifican las lesiones traumáticas del bazo en cinco grados: Grado I.- Lesión subcapsular sin hemorragia activa; Grado II.- Lesión capsular y parenquimatosa con hemorragia activa; Grado III.- Lesión parenquimatosa profunda; Grado IV.- Lesión parenquimatosa con fractura parcial de la víscera, y Grado V.- Lesión que afecta al hilio.

Barrett y cols. (18) posteriormente clasificaron las lesiones esplénicas en cuatro tipos: I.- Rotura capsular sin lesión parenquimatosa significativa; I.- Rotura capsular con lesión parenquimatosa que afecta al hilio; III.- Lesión profunda que se extiende hasta el hilio esplénico, y IV.- Bazo multifragmentado o arrancado de su pedículo.

Tratamiento

Las roturas esplénicas no tratadas llevan a la muerte por fracaso hemodinámico en un alto

porcentaje de pacientes. La mortalidad de la esplenectomía, consideradas todas sus indicaciones, oscila en grandes /43% y la morbilidad entre el 15% y el 61% (19). La mortalidad por esplenectomía en traumatismos varía entre el 0% en lesiones aisladas del bazo (20) y el 16% (21). La mortalidad lo mismo que la morbilidad, que alcanza hasta el 30% de las esplenectomías por traumatismo (21), aumenta con la edad (22) y sobre todo con el volumen de sangre perdida y el intervalo de tiempo que media entre el traumatismo del paciente y su tratamiento definitivo. Cuando se trata de pacientes politraumatizados, la mortalidad aumenta notablemente.

Además del tratamiento general, cuyo objetivo básico es garantizar con las medidas adecuadas una situación hemodinámica estable del paciente, la terapéutica de elección de los traumatismos del bazo, salvo casos muy seleccionados, es la cirugía, que ofrece dos opciones: la esplenectomía completa o la cirugía conservadora del órgano. La decisión de realizar una u otra depende de diversos factores: edad del paciente, tipo de rotura esplénica, tiempo de intervención, situación hemodinámica del enfermo, lesiones asociadas, experiencia del cirujano.....

Las posibilidades de cirugía conservadora del bazo son muy variadas (Tabla I) siendo la indicación más común la lesión traumática, siempre que el riesgo de la preservación del órgano no sea superior al de la

Tabla I.- CIRUGÍA CONSERVADORA DEL BAZO. OPCIONES TÉCNICAS
ESPLENORRAFIAS
<ul style="list-style-type: none"> • Hemostáticos tópicos • Colas biológicas • Suturas • Fotocoagulación • Epiploplastia • Omentoplastia • Omentopexia • Malla de ácido poliglicólico....
ESPLENECTOMÍAS PARCIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Polar superior • Polar inferior • Mesoesplenectomía • Hemiesplenectomía • Esplenectomía subtotal
EMBOLIZACIÓN ARTERIAL
LIGADURAS ARTERIALES
PROCEDIMIENTOS COMBINADOS
ESPLENECTOMÍA Y AUTOTRASPLANTE

esplenectomía completa (23); principio fundamental este último de la cirugía conservadora en traumatismos, y sin olvidar que, aunque existe la sepsis post-esplenectomía, su incidencia es muy baja (24). Otras indicaciones, además de los traumatismos, son las lesiones quísticas, parasitarias o no parasitarias, en algunas formas de hiperesplenismo, en la enfermedad de Gaucher, en la talasemia mayor, en la esquistosomiasis, en la enfermedad de Hodgkin para su clasificación, etc... si bien la experiencia acumulada por estas causas no permite establecer conclusiones definitivas sobre el papel de la cirugía en estas patologías. La esplenectomía parcial está contraindicada en la púrpura trombocitopénica y en las anemias hemolíticas y no tiene lugar en los tumores primarios o metastásicos.

¿QUÉ HACER ANTE UN BAZO ROTO?

Independientemente de otras consideraciones, el tipo de lesión esplénica demanda un determinado procedimiento de conservación del órgano (25). Así, las lesiones de la zona hiliar, que afectan a los vasos principales o/y otros vasos grandes intraparenquimatosos son tributarias de esplenectomía completa y no de cirugía conservadora. En los casos que comprometen la región intermedia, donde se encuentran los vasos trabeculares, es necesario realizar suturas o ligaduras o coagulación con rayos infrarrojos o láser para conseguir la hemostasia. En las lesiones periféricas, que solo afectan a arteriolas y senos, la hemostasia es posible mediante la aplicación de agentes hemostáticos tópicos, compresión local o ambas opciones.

La hemostasia tópica consiste en la aplicación sobre una superficie sangrante de agentes hemostáticos con la finalidad de obtener el cese de la hemorragia. Se han empleado diversas sustancias como agentes hemostáticos; entre ellos, colas o pegamentos biológicos, colágenos, celulosa oxidada, esponja de gelatina, etc. (Tabla II). En general, los agentes hemostáticos tópicos son utilizados en las descap-

sulaciones o como complemento de una reparación; sin embargo, las avulsiones capsulares solo pueden ser tratadas con hemostasia tópica si no son demasiado extensas, ya que en este último caso raramente es eficaz.

Las avulsiones capsulares y los pequeños desgarros también pueden ser tratados mediante la aplicación de parches de epiplón o de peritoneo (26) que son fijados con una sutura de material absorbible (4/0 a 6/0). También se han empleado otros materiales con idéntica finalidad: dacron, teflon, fascia, duramadre, malla de ácido poliglicólico, etc. Normalmente este procedimiento se utiliza como complemento de una reparación o de una esplenectomía parcial. Es más conveniente su aplicación en niños, ya que éstos tienen la cápsula relativamente más fuerte.

La esplenorrafia consiste en la sutura o acoplamiento de los bordes de la solución de continuidad de los desgarros esplénicos, lo que puede conseguirse mediante la aplicación de puntos sueltos o una sutura continua, utilizando material reabsorbible o no reabsorbible, que puede complementarse con la aplicación de agentes hemostáticos tópicos o con pegamentos biológicos. La esplenorrafia está indicada en los traumatismos tipo I-II de Barrett o grados 1-3 de Shackford. El objetivo de este procedimiento es conseguir una hemostasia rápida y segura y que se mantenga sin recidivar, lo que en nuestra experiencia ocurre en más del 95% de los casos. Las diferentes modalidades de esplenorrafia son conocidas por el epónimo de sus autores (8).

Las esplenectomías parciales consisten en la extirpación segmentaria del bazo. Aunque en la práctica la resección se efectúa según la localización de la lesión, se pueden realizar esplenectomías polares, hemiesplenectomías y mesoesplenectomías. La esplenectomía parcial está indicada en los traumatismos tipo II-III de Barrett y grados 3-4 de Shackford, sobre todo las polares, y en determinados procesos patológicos que afectan al órgano. No está indicada en pacientes de edad avanzada,

Tabla II.- Agentes hemostático tópicos utilizados en cirugía conservadora del bazo

Isobutil - 2 - cianoacrilato
Adhesivo tisular de fibrina
Colágenos:
<ul style="list-style-type: none"> • Sal hidrosoluble de colágeno microcristalizado de vaca, presentado en forma de polvo • Colágeno no desnaturalizado de ternera, presentado en forma laminar
Celulosa oxidada
Esponja de gelatina
Combinación de trombina + Factor XII + Fibrinógeno

cuando la cavidad abdominal está contaminada o cuando las circunstancias locales de la víscera o generales del paciente la desautoricen. Han sido descritas distintas opciones de esplenectomías parciales (8).

La ligadura de la arteria esplénica, propuesta en los años 70 del siglo pasado como tratamiento de los traumatismos del bazo, no ha conseguido popularidad. Su principal ventaja es su simplicidad, ya que no se requiere la movilización que es necesaria en otros métodos conservadores. El método ha sido criticado por poder ser sustituido por la embolización, por el riesgo de que la necrosis producida podría abscesificarse y porque puede provocar hipoesplenismo en ocasiones; no obstante, se ha demostrado que con esta ligadura el bazo queda vascularizado por los vasos cortos y la rama de la arteria gastroepiploica; sin embargo, a veces la circulación vicariante es insuficiente, lo que justifica una prueba de clampaje previa de quince minutos. Al realizar la ligadura hay que evitar lesionar la cola del páncreas y eliminar el tejido esplénico desvitalizado y si al pinzar la arteria esplénica se produce isquemia visible del bazo no debe ser ligada, ni tampoco si se ha hecho una amplia o completa movilización del órgano por posible lesión en vasos colaterales potenciales. No es recomendable la ligadura de la arteria esplénica si existen lesiones asociadas múltiples.

La embolización esplénica, realizada por primera vez en 1973 en un enfermo con hiperesplenismo secundario a hipertensión portal, consiste, en esencia, en introducir un catéter adecuado en el tronco celíaco o en el origen de la arteria esplénica y embolizar con múltiples fragmentos (1 x 2 mm) del material elegido hasta conseguir el cese de la hemorragia motivada por lesión del bazo. A pesar de que se publicaron embolizaciones exitosas, la experiencia general es mejorable, debido en gran parte a sus complicaciones, por lo que en principio solo se recomienda como intervención preliminar a la esplenectomía para mejorar temporalmente el estado hematológico del enfermo (trombocitopenia) (27) y en enfermos con estado general comprometido que son candidatos con riesgo elevado para esplenectomía con mortalidad alta (14%).

La esplenectomía total está indicada en los traumatismos del bazo tipos IV de Barrett y 4-5 de Shackford, en aneurismas rotos de la arteria esplénica y si las condiciones locales de la víscera o generales del paciente lo aconsejan. El objetivo de la esplenectomía urgente es conseguir rápidamente el cese de la hemorragia *!life before limb! ¡far bene e in freta!*. Tras esplenectomía total el autoimplante de pulpa esplénica (preferible en los músculos rectos del abdomen, más que en una bolsa de epiplón) es la única opción de preservar algunas funciones del bazo.

En casi el 50% de los pacientes esplenectomizados se puede detectar tejido esplénico residual (8). Para conseguir con éxito la simulación del proceso natural de esplenosis ha sido necesario demostrar no solo la integridad estructural del tejido trasplantado y la preservación de sus funciones proteolíticas

y fagocítica, sino su capacidad para proporcionar protección contra las infecciones bacterianas.

No existe ningún parámetro clínico que verifique que las funciones demostradas del autotrasplante son efectivas contra la infección en todas y cada una de las situaciones previsibles. El valor real del procedimiento solo podrá conocerse por el seguimiento de muchos pacientes durante varias décadas; los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha solo indican que el trasplante realiza algunas de las funciones de manera satisfactoria. Sin duda, los procedimientos que preservan el flujo arterial normal del bazo son superiores al autotrasplante; por ello, este último solo debería ser realizado cuando el traumatismo esplénico sea de tal amplitud que la esplenectomía completa sea preceptiva. No obstante, si existe peritonitis o la cavidad abdominal está muy contaminada el procedimiento no está indicado, al menos la colocación del implante en una bolsa de epiplón.

TRATAMIENTO NO OPERATORIO

La constatación de que muchos bazos lesionados no sangran activamente en el momento de la operación, unida al desarrollo de métodos no invasivos para diagnosticar lesiones esplénicas, han hecho posible la observación sin operación como tratamiento de pacientes seleccionados con traumatismo de bazo. Este método, fue propuesto inicialmente por cirujanos pediátricos canadienses y, aunque ha sido aceptado como tratamiento en el niño con lesión aislada de bazo, no ha sido aplicado en el adulto hasta fecha muy posterior. Los pacientes adultos seleccionados deberán ser aquellos cuyo diagnóstico de lesión esplénica sea razonablemente cierto, estando excluidos aquellos con traumatismo abdominal grave en los que la lesiones viscerales implican la exploración laparotómica (23) (28).

Los criterios de selección para tratamiento no operatorio de los pacientes con traumatismo esplénico son estrictos (28): 1.- Fundada sospecha de que el traumatismo esplénico es la única lesión abdominal; 2.- Demostración mediante TAC de la rotura esplénica (eventualmente con laparoscopia o angiografía): los pacientes cuya exploración muestra un defecto importante, aunque afecte, por ejemplo, a un polo completo, no tienen indicación quirúrgica, al menos en principio (23); 3.- Mejoría clínica en exploraciones sucesivas respecto a la situación inicial; 4.- Mejoría y estabilización hemodinámica con fluidoterapia; 5.- Hemoglobina y Hematocrito estables en varias determinaciones; 6.- Disponibilidad de UCI; 7.- Límite de 2 Unidades de sangre (límite arbitrario) para la normalización hemodinámica y hematimétrica.

El tratamiento no operatorio de los traumatismos del bazo consiste en reposo absoluto, fluidoterapia, control de la situación hemodinámica y de la diuresis horaria, exploración abdominal cada corto espacio de tiempo, evitar sedantes y analgésicos.

sicos, realizar una TAC a los 2, 5 y 7 días, iniciar la deambulaci3n a las 24-72 horas con actividad progresiva, alta si estabilidad a los 7-9 días y vitar esfuerzos importantes y deportes de riesgo. Est3 indicada la laparotomía inmediata cuando acontece: inestabilidad hemodinámica, descenso del hematocrito, evidencia de lesiones intraabdominales concomitantes, si la monitorizaci3n continua no est3 asegurada y cuando progresa la lesi3n por TAC o se constata rotura de un hematoma intraparenquimatoso o subcapsular.

El tratamiento no operatorio es exitoso en el 80% de los pacientes con hemoperitoneo menor, en el 50% de aquellos con hemoperitoneo moderado y en el 35% de los casos con hemoperitoneo mayor. Las lesiones tipo I y II en general presentan hemoperitoneo menor, mientras que las de grado 4 y 5 presentan hemoperitoneo mayor.

La garantía y credibilidad del tratamiento no operatorio est3n avaladas por el hecho de no haber encontrado m3s que un solo fracaso por hemorragia tardía en varias grandes series (11), (23) (28), (29), (30) (31) (32). La raz3n por la que el fracaso del tratamiento no operatorio es susceptible de mayor frecuencia en adultos que en ni os sería debido, adem3s de la incorrecta selecci3n e indicaci3n, a las diferentes del bazo del ni o y del adulto y al hecho de que con el aumento de la edad el cambio en la relaci3n c3psula-par3nquima podría favorecer la continuaci3n de la hemorragia, así como la mayor tendencia a las roturas tardías en las lesiones espl3nicas del adulto.

CONCLUSIONES

Los traumatismos del bazo son muy frecuentes. Ocurren en el 25% de traumatismos abdominales cerrados; en el 7-10% de los traumatismos abdominales abiertos y en el 40-45% de pacientes con lesiones abdominales m3ltiples. La mayoría de las lesiones son grado I-III (60%).

La conservaci3n del bazo roto es factible y debe ser prioritaria en casos de lesi3n mínima; no así en casos de afectaci3n máxima o en los que no permiten emplear el tiempo necesario para conseguir el cese de la hemorragia

La esplenorrafia debe intentarse siempre que no exista dislaceraci3n que afecte a vasos suficientemente grandes, exista inestabilidad hemodinámica, fragmentaci3n espl3nica excesiva o si cualquier otra circunstancia la contraindica.

En determinadas circunstancias y pacientes es posible conservar el bazo mediante observaci3n sin operaci3n (tratamiento no operatorio).

Si cualquier circunstancia contraindica la conservaci3n del 3rgano, el autoimplante de pulpa espl3nica es la única opci3n de preservar algunas funciones del bazo tras la esplenectomía completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Montes, J.A.: Cirugía conservadora del bazo. Del cauterio a la cirugía laparoscópica. En: J.A. Rodríguez Montes, Dir. Historias de la Cirugía. Ergon, 2003:225-242
2. Kaker T: Textbook of operative surgery (H. J. Stiles & C.B. Paul, eds.) 3rd edition. Adam & Charles Black, 1911:565
3. King H, Schumacker HJ, Jr: Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann Surg 1952; 136:239-242
4. Morris DH, Bullock FA: The importance of the spleen in resistance to infection. Ann Surg 1919; 70:513-521
5. Nguyen H: Territoires art3riales de la rate.: Possibilit3s des r3section partielle de la rate. Bull Soc Int Chir 1959; 18:31-32T
6. Nguyen H, Person H, Hong R, Vall3e B, Nguyen Hoan V: Anatomical approach to the vascular segmenation of the spleen (lien) based on controlled experimental partial splenectomy. Anat Clin 1982; 4:265-277
7. Campos Christo M: Segmental resection of the spleen. O Hospital (Rio) 1962; 62:187-204
8. Rodríguez Montes JA (Dir.): Cirugía del bazo. Madrid. Fundaci3n Ram3n Areces, 1989:266-340
9. Griswald RA, Collier HS: Blunt abdominal trauma. Int Abstr Surg 1961:112:309
10. Ballinger WFH: Splenectomy. Curr Probl Surg February 1965
11. Seufert RM, Mitrou PS: Surgery of the spleen. New York. Thi3me Inc. 1986:34-48
12. García-Sancho Mart3n L: Traumatismos del bazo. En: J.A. Rodríguez Montes, Dir. Cirugía del bazo. Madrid. Fundaci3n Ram3n Areces, 1989:228-263
13. Gray SW, Skandalakis JE, McCluskey DA: Atlas of Surgical anatomy for General Surgeons. Baltimore. Williams & Wilkins, 1985
14. Dixon JA, Miller F, McCloskey D, Siddow J: Anatomy and techniques in segmental splenectomies. Surg Gynecol Obst 1980; 150:516-520
15. Fisher RG, Foucar K, Estrada R, Ben-Menachen Y: Splenic rupture in blunt trauma. Correlation of angiographic and pathologic records. Radiol Clin North Am 1981; 19:141-146
16. Kars JB, Fisher RG: The Seurat spleen. Am J Radiol 1979; 132:683-685
17. Shackford SR, Sise MJ, Virgilio RW, Peters RM: Evaluation of splenorraphy: A grading system for splenic trauma. J Trauma 1981; 21:538-542
18. Barrett J, Sheaff C, Abuabara S, Jonasson O: Splenic preservation in adults after blunt and penetrating trauma. Am J Surg 1983; 145:313-317
19. Ellison EC, Fabri PJ: Complications of splenectomy. Etiology, prevention and management. Surg Clin North Am 1983; 63:1313-1330
20. Traub AC, Perry JF: Injuries associated with splenic trauma. J Trauma 1981; 21:849-845
21. Traetow WD, Fabri PJ, Carey LC: Changing indications for splenectomy. Arch Surg 1980; 115:447-451

22. Coltheart C, Little JM: Splenectomy: a review of morbidity. *Aust N Z J Surg* 1976; 46:32-36
23. Morgenstern L: Conservative surgery of the spleen. En: Cuschieri A, Hennessy TPJ (Eds.) *Current Operative Surgery (General Surgery)*. London. Baillière Tindall 1985:74-92
24. Rodríguez Montes JA: Esplenectomía y sepsis. *An RANM* 2021; 138:31-38
25. Cai H, Zhang L, Xiang H: Expert consensus on interventional therapy for traumatic splenic bleeding. *J Interv Med* 2020; 3:109-117
26. Burrington JD: Surgical repair of a ruptured spleen in children. Report of eight cases. *Arch Surg* 1977;112:417-419
27. Ahuja Ch, Farsad K, Chadna M: An overview of splenic embolization. *Am J Roenterol* 2015; 205:720-725
28. Rodríguez Montes JA, Lorenzo M^aL, Hernández E, Fernández de Lis S, García-Sancho L: Tratamiento no operatorio de los traumatismos del bazo. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 71:509-514
29. Chadwick SJD, Huizinga WKJ, Baker LW: Management of splenic trauma. The Durban experience. *Br J Surg* 1985;72:634-636
30. Luna GK, Dellinger EP: Non-operative observation therapy for splenic injuries: a safe therapeutic operation? *Am J Surg* 1987; 153:462-468
31. Hui O, Jingmao L: Clinical evaluation of different surgical methods for traumatic splenic rupture. *Chin Med Guidel* 2019; 17:110-111
32. Corn S, Reyes J, Helmer SD, Haan JM: Outcomes following blunt traumatic splenic injury treated with conservative or operative management. *Kans J Med* 2019; 12:83-88

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez Montes JA. Cirugía conservadora del bazo. Fundamentos y opciones técnicas. *An RANM*. 2022;139(02): 167–173. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev6

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA FRENTE A LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA AFECTACIÓN ARTICULAR HEMOFÍLICA

DIAGNOSTIC ACCURACY OF ULTRASOUND VERSUS MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN HEMOPHILIC JOINT INVOLVEMENT

Carlos Manuel Baracaldo Silva¹; Isabel Elía¹; Felipe Querol-Fuentes²; Juan José Carrasco²; Pablo Nogués-Meléndez¹; Cristina Ramírez-Fuentes¹; Luis Martí-Bonmatí¹

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

² Departamento de Fisioterapia. Facultad de Fisioterapia. Universidad de Valencia.

Palabras clave:

Artropatía
Hemofílica;
HEAD-US;
POC-US;
Ecografía;
Resonancia
Magnética.

Keywords:

Hemophilic
Arthropathy;
HEAD-US;
POC-US;
Ultrasound;
Magnetic Resonance
Imaging.

Resumen

Antecedentes y objetivos: En pacientes con hemofilia, los sangrados intraarticulares recurrentes conducen a una artropatía progresiva. La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de referencia para la valoración articular. El desarrollo de protocolos ecográficos y escalas estandarizadas como “Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound” (HEAD-US) y “Point-of-care Ultrasonography” (POC-US), permiten la monitorización de los pacientes. Nuestro objetivo principal es establecer la precisión diagnóstica de la ecografía en la detección precoz de artropatía hemofílica, con la RM como patrón de referencia. También se establecerá la variabilidad interobservador en las escalas de ecografía y RM, la asociación entre el protocolo POC-US y HEAD-US, y la capacidad de detección de la ecografía de restos hemosideróticos.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 45 pacientes con hemofilia. Se evalúan 180 articulaciones (rodillas y tobillos) con RM (escala Denver) y Ecografía (escala HEAD-US y POC-US).

Resultados: Existe una asociación alta y estadísticamente significativa entre las escalas ecográficas y de RM. Sólo para la variable derrame en tobillo la asociación fue media. HEAD-US obtuvo una especificidad $\geq 90\%$ en ambas articulaciones. La sensibilidad en la rodilla no superó el 82% en ningún aspecto valorado, siendo en el tobillo alta para las alteraciones del cartílago y hueso (97%) pero baja para derrames (55%). En general, los valores predictivos fueron altos, a excepción del valor predictivo negativo de derrames en rodilla y tobillo (cerca del 70%). La ecografía no detectó restos hemosideróticos en ningún caso. Se obtuvo una concordancia estadísticamente significativa entre observadores para la valoración HEAD-US y Denver-RM. El nivel de asociación entre la escala HEAD-US y el protocolo POC-US fue medio.

Conclusiones: La ecografía es una técnica con alta precisión diagnóstica y reproducible para detectar y cuantificar los signos precoces de la artropatía hemofílica. La ecografía es insensible para detectar la hemosiderina en la hipertrofia sinovial.

Abstract

Background and objectives: In hemophiliac patients, recurrent intra-articular bleeding leads to progressive arthropathy. Magnetic resonance imaging (MRI) is the gold-standard technique for joint assessment. The development of ultrasound protocols and standardized scales such as “Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound” (HEAD-US) and “Point-of-care Ultrasonography” (POC-US) allow patient monitoring. Our main objective is to establish the diagnostic accuracy of ultrasound in the early detection of hemophilic arthropathy, with MRI as the gold standard. The interobserver variability in the ultrasound and MRI scales, the association between the POC-US and HEAD-US protocol, and the ability of ultrasound to detect haemosiderotic remnants will also be established.

Patients and Methods: 45 hemophiliac patients were included. 180 joints (knees and ankles) were evaluated with MRI (Denver scale) and Ultrasound (HEAD-US and POC-US scale).

Results: There is a high and statistically significant association between the ultrasound and MRI scales. Only for the ankle effusion variable the association was medium.

Autor para la correspondencia

Carlos Manuel Baracaldo Silva
Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
Avenida Fernando Abril Martonell, 106 - 46026 Valencia, España.

The specificity of HEAD-US was $\geq 90\%$ in both joints. Sensitivity in the knee did not exceed 82% in any assessed aspect, being high in the ankle for the cartilage and bone alterations (97%) but low for effusions (55%). In general, the predictive values were high, with the exception of the negative predictive value of joint leak in knee and ankle (close to 70%). Ultrasound did not detect hemosiderotic remnants in any case. Statistically significant interobserver agreement was obtained for HEAD-US and Denver-MRI assessment. The level of association between the HEAD-US scale and the POC-US protocol was medium.

Conclusions: Ultrasound is a technique with high diagnostic accuracy and reproducibility to detect and quantify the early signs of hemophilic arthropathy. Ultrasound is insensitive to detect hemosiderin in synovial hypertrophy.

INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías congénitas son enfermedades infrecuentes, dada la escasa incidencia en la población general, siendo la hemofilia la más frecuente entre ellas (1-2). Sus manifestaciones clínicas expresan la gravedad hemorrágica y se relacionan estrechamente con el nivel de factor deficitario (VIII/IX), clasificándose en: leve (nivel de factor deficitario menor de 0,4 pero $>0,05$ UI/ml), moderada (entre 0,05 y 0,01 UI/ml) y grave ($<0,01$ UI/ml) (3-7). Los sangrados intraarticulares (hemartros) suponen hasta el 85% del total de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia moderada o grave (9). La artropatía hemofílica es secundaria a hemartros recurrentes y la causa principal de morbilidad en pacientes con hemofilia grave (8). Los hemartros recurrentes, tanto clínicos como subclínicos, condicionan una hipertrofia de la sinovial, degradan el cartílago y generan lesiones óseas. Estos cambios dan lugar a una artropatía invalidante con dolor crónico y discapacidad funcional (10).

El diagnóstico y seguimiento de los hemartros es importante ya que su presentación precoz (2,5 años de media de edad), empeora el pronóstico dada la susceptibilidad al daño del cartílago inmaduro (11). La valoración periódica del estado articular permite establecer el diagnóstico de artropatía hemofílica desde los estadios precoces, instaurar y valorar las diferentes estrategias terapéuticas, y así prevenir su progresión. (12, 13-16).

Para la valoración articular se emplean diferentes modalidades de imagen. Aunque la radiografía simple ha sido la técnica más utilizada, su falta de sensibilidad ante los cambios de la membrana sinovial y el cartílago hace que no se considere de elección en los estadios precoces ni en la valoración de la respuesta a corto plazo. Las exploraciones con resonancia magnética (RM) permiten visualizar de forma global todos los componentes de la articulación, detectando los signos precoces de la afectación articular y valorando la temporalidad del sangrado por el diferente comportamiento de señal generado por la degradación de la hemoglobina (figura 1) (17).

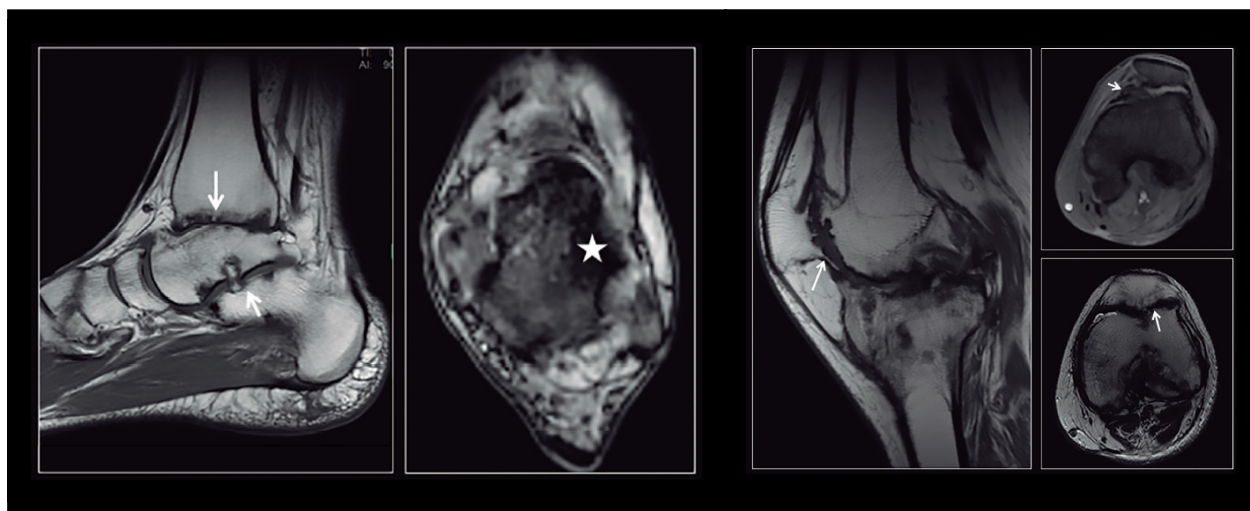


Figura 1. A: T1 sagital de tobillo (izquierda) y GRE transversal de tobillo (derecha). Erosiones articulares y pinzamiento irregular de la interlínea articular (flechas) y restos hemosideróticos por hemartros previos (estrella). B: T1 sagital de rodilla (izquierda), GRE transversal de rodilla (superior derecha) y T1 transversal de rodilla (inferior derecha). Osteofitos y restos hemosideróticos en localización parapatelar medial e irregularidad y pinzamiento articular con pérdida del espesor del cartílago (flechas).

Tabla 1.- Escala de Denver.		
Alteración	Hallazgo	Puntuación
Articulación normal		0
Derrame Hemartrosis	Pequeño	1
	Moderado	2
	Importante	3
Hipertrofia sinovial hemosiderina	Escasa	4
	Moderada	5
	Importante	6
Quistes subcondrales Erosiones	1 quiste/erosión parcial superficie	7
	>1 quiste/erosión completa superficie	8
Pérdida de cartílago	<50% pérdida	9
	>50% pérdida	10

De las escalas de RM que permiten la estandarización del grado de afectación articular, la Escala de Denver es la más utilizada. En su estrategia progresiva, la puntuación final viene determinada por el grado más grave de daño articular, con una puntuación máxima de 10 (tabla 1).

La ecografía de alta resolución con sondas lineales de alta frecuencia permite valorar la existencia de líquido intraarticular (desde 3 a 5 mL), la hipertrofia sinovial con su grado de hipervascularización inflamatoria con el uso del Doppler, y el estado del cartílago y del hueso subcondral (Figura 2) (18). Dada su amplia disponibilidad se utiliza para la valoración periódica de las articulaciones en pacientes hemofílicos. Sus inconvenientes son la falta de estandarización con dependencia de operador, la dificultad para valorar estructuras profundas y la necesidad de consen-

suar los criterios de evaluación y seguimiento de resultados (18-20).

Para minimizar la falta de estandarización se creó el protocolo ecográfico estandarizado “*Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*” (HEAD-US) (tabla 2), desarrollado por Martinoli et al en 2013 (18-19).

Tanto la exploración HEAD-US como su método de puntuación son fáciles y rápidos de realizar y permiten la valoración de las seis articulaciones diana habitualmente afectas: rodillas, tobillos y codos (20).

Por otro lado, también se desarrollaron protocolos ecográficos rápidos como “*Point-of-care Ultrasonography*” (POC-US) con el propósito de identificar la presencia o ausencia de hemartros e hipertrofia sinovial, utilizando

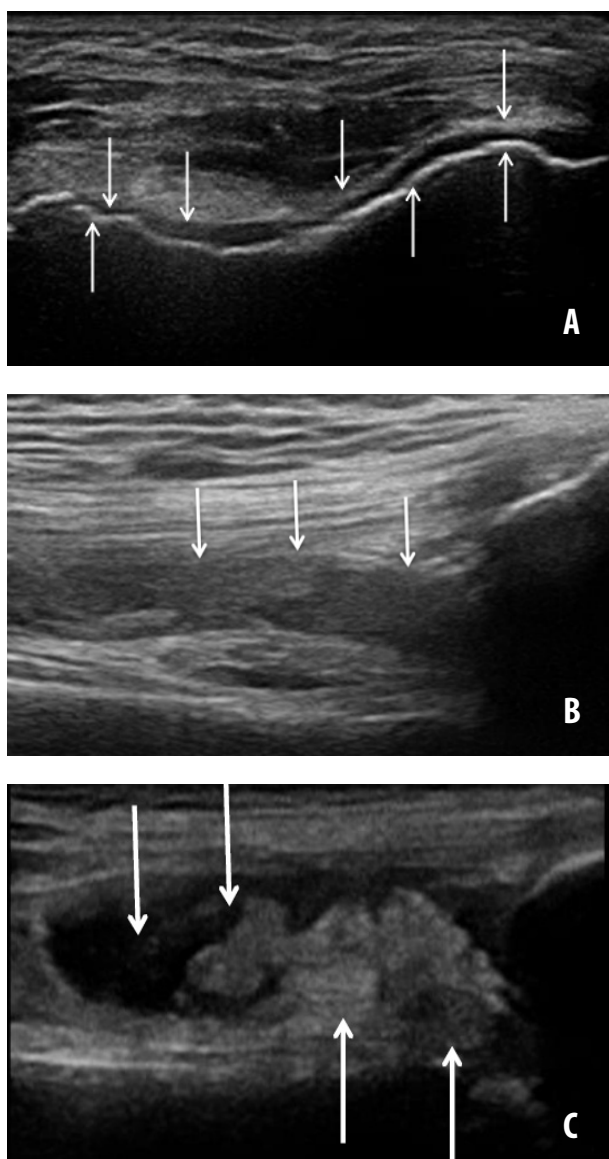


Figura 2. A: Región anterior de la rodilla. Plano transversal. Irregularidad del espesor condral en tróclea femoral (flechas superiores) e irregularidad de la superficie cortical (flechas inferiores). B: Región anterior de la rodilla. Plano sagital. Distensión capsular por hemartros suprapatelar (flechas). C: Región anterior de rodilla. Plano sagital. Coexistencia de hemartros (flechas superiores) e hipertrofia sinovial (flechas inferiores).

únicamente el plano largo o sagital. Esta valoración puede realizarla cualquier facultativo (no solo radiólogos) en cualquier sitio de atención (la consulta o sala de hospitalización, por ejemplo) y no incluye medidas, siendo una valoración exclusivamente cualitativa (30-32).

Hasta el momento, son pocos los trabajos publicados que demuestren la exactitud de la ecografía comparativamente con la RM. Tampoco existen publicaciones científicas que comparen la ecografía y RM en una población significativa de pacientes con hemofilia, ni tampoco la variabi-

lidad interobservador de la valoración ecográfica. Además, en el caso de la correlación entre las escalas ecográficas, no se dispone de publicaciones que permitan establecer la sensibilidad de estas para un diagnóstico exacto y el control de la respuesta al tratamiento.

Nuestro objetivo principal es determinar en pacientes con hemofilia la precisión diagnóstica de la ecografía (protocolos HEAD-US y POC-US) en la detección precoz de artropatía hemofílica, con la RM (escala Denver) como patrón de referencia. Como objetivos secundarios se evaluará la variabilidad interobservador en el diagnóstico mediante escalas de ecografía y RM, la sensibilidad del protocolo POC-US comparativamente con la escala HEAD-US, valorando además su desempeño en el diagnóstico de la artropatía hemofílica, y la capacidad de definición tisular de la ecografía en el diagnóstico de restos hemosideróticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio prospectivo observacional aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital (IIS La Fe #2017/0612).

Se incluyeron pacientes con Hemofilia A o B en tratamiento profiláctico con concentrados de factor que acudieron a consulta de control a la Unidad de Coagulopatías en la misma semana que se realizaron las pruebas de imagen. Todos los pacientes fueron reclutados consecutivamente en un periodo de 17 meses y firmaron el consentimiento informado previamente a la realización del estudio. Se consideraron criterios de exclusión el antecedente de cirugía previa y la presencia de material de osteosíntesis o protésico en la articulación a estudio, ya que estos materiales pueden generar artefactos en las imágenes diagnósticas a evaluar.

De los 50 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se excluyeron 5 debido a cirugías en articulación diana en la misma semana (1 paciente), desestimar la firma del consentimiento informado (1 paciente), fallo técnico en la obtención de las imágenes de RM y rechazo de nueva cita (1 paciente) y fallo en el paso de las imágenes desde el equipo de ecografía al PACS (2 pacientes). Finalmente, la serie se constituyó con 45 pacientes con estudios de RM y ecografía de ambas rodillas y tobillos (180 articulaciones). Se recogieron los datos clínicos y demográficos de todos los pacientes, incluyendo la edad, el tipo de hemofilia (A, B) y su grado de gravedad.

Exploraciones radiológicas

En todos los pacientes el estudio ecográfico y de RM se llevó a cabo el mismo día.

Tabla 2.- Escala ecográfica HEAD-US.

Actividad inflamatoria		Daño osteocondral	
Distensión articular		Superficies articulares	
Derrame/sinovitis		Cartílago*	
0. Ausente	0	0. Normal	0
1. Moderado	1	1. Alteración de la ecoestructura o pérdida de espesor que afecta < 25 % de la superficie articular	1
2. Importante	2	2. Pérdida parcial o completa del cartílago articular que afecta ≤ 50 % de la superficie articular	2
		3. Pérdida parcial o completa de la superficie articular que afecta > 50 % de la superficie articular	3
		4. Destrucción completa del cartílago con destrucción o ausencia completa del cartílago articular sobre la superficie	4
Hipertrofia sinovial		Hueso	
0. Ausente/leve	0	0. Normal	0
1. Moderada	1	1. Irregularidad moderada del hueso subcondral con/sin osteofitos periarticulares	1
2. Importante	2	2. Alteración del hueso subcondral con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes periarticulares	2
<p>* Cartílago: <i>codo</i>: vertiente anterior de la epífisis distal del húmero; <i>rodilla</i>: cartílago de la tróclea femoral; <i>tobillo</i>: cartílago que cubre la vertiente anterior de la cúpula astragalina.</p> <p>Nota: Se trata de una escala aditiva. El <i>score</i> total representa la suma de las puntuaciones por las anomalías detectadas sin incluir el derrame. El rango de los valores oscila entre 0 (mínimo) y 8 (máximo).</p>			

Ecografía: las exploraciones se realizaron en un equipo (Siemens ACUSON S2000) con transductor lineal de alta frecuencia (12-18 Mhz) y se llevó a cabo por un radiólogo con más de 5 años de experiencia, entrenado en los protocolos POC-US y HEAD-US (19, 21-23). El tiempo total para la obtención de las imágenes fue de aproximadamente 15 minutos. Todas las imágenes del protocolo POC-US y HEAD-US fueron evaluadas posteriormente por otro radiólogo de forma independiente y sin conocer los resultados previos, para establecer la variabilidad interobservador. Ambos radiólogos desconocían la situación clínica del paciente y los resultados de la RM.

RM: las exploraciones se realizaron en un equipo (General Signa HDxt) de alto campo (3 Teslas). Se utilizaron bobinas de superficie específicas y se estudió cada una de las articulaciones por separado. El tiempo de máquina fue de 75 minutos aproximadamente. El protocolo de

imagen incluyó en las rodillas secuencias sagital densidad protónica (DP) con supresión grasa, Turbo spin-eco potenciada en T2 (TSE-T2) y transversal gradiente T2; con FOV 20cm y grosor de corte 3,5 mm. En los tobillos, sagital DP con supresión grasa, coronal TSE-T2 y coronal gradiente T2; con FOV de 18 cm y grosor de corte 3,5 mm. Todas las imágenes se analizaron por dos radiólogos con experiencia de más de 5 años en radiología musculoesquelética, siguiendo La Escala de Denver (24), de forma independiente y sin conocer los resultados de la ecografía ni de la situación clínica del paciente.

Análisis estadístico:

Dado que la escala HEAD-US es aditiva, con una puntuación total de 8, y la escala Denver es progresiva, con una puntuación total de 10, fue necesaria una conversión de las puntuaciones explicada en la tabla 3.

Tabla 3.- Conversión de escalas.		
	Puntuación	Conversión
Denver derrame	1 o 2	1
Denver derrame	3	2
Denver hiperplasia	4 o 5	1 en derrame
Denver hiperplasia	6	2 en derrame
Denver quistes	7	1 en hueso
Denver quistes	8	2 en hueso
Denver pinzamiento	9	1 en cartílago
Denver pinzamiento	10	2 en cartílago
HEAD-US cartílago	1 o 2	1
HEAD-US cartílago	3 o 4	2

Para el análisis descriptivo de la muestra se utilizó la media, la desviación estándar, el mínimo, el máximo y frecuencias. Puesto que las diferentes variables de las escalas HEAD-US y Denver son de tipo categórico, se estudió la asociación o relación entre ambas escalas utilizando las tablas de contingencia, así como los estadísticos Chi-cuadrado (χ^2) y coeficiente de contingencia corregido (C). El nivel de acuerdo entre observadores se realizó mediante el estadístico Chi-cuadrado y Tau-b de Kendall (T) dado que es una medida de correlación de rango entre dos cantidades ordinales. El nivel de significancia para los test estadísticos se estableció en $p < 0,05$.

Para interpretar los estadísticos coeficiente de contingencia corregido (C) y Tau-b de Kendall (T) se siguió la siguiente escala: 0,00 (no existe relación o asociación), 0,10 (relación muy baja), 0,25 (relación baja), 0,50 (relación media), 0,75 (relación alta), 0,90 (relación muy alta), 1,00 (relación perfecta).

RESULTADOS

Los valores diagnósticos de la escala HEAD-US se analizaron mediante la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Se analizaron las 180 articulaciones, 90 rodillas y 90 tobillos, de los 45 pacientes. La media de edad de los pacientes fue de $24,1 \pm 15,3$ años, con un rango 4-58 años. De ellos, 60% padecía hemofilia A grave, 13% tipo A moderada, 20% tipo A leve, 5% tipo B grave y 2% tipo B moderada.

Asociación cualitativa entre las escalas HEAD-US y Denver (tabla 4):

Se obtuvo una asociación alta y estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ambas escalas en las

variables derrame (C=0,83), cartílago (C=0,86), y hueso (C=0,84) en rodillas. En tobillos, se obtuvo una asociación alta en cartílago (C=0,87) y hueso (C=0,84), y una asociación moderada (C=0,59) en derrame.

Valores diagnósticos de la escala HEAD-US

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en la valoración del derrame, cartílago y hueso en rodillas y tobillos con la escala HEAD-US se muestran en las Tablas 5 y 6.

Con la escala HEAD-US se obtuvo un valor de especificidad alto en rodilla, superior al 90 %, en la detección de derrame o alteraciones en cartílago y hueso. Sin embargo, el valor de sensibilidad fue menor, no superando el 82% en ninguno de los 3 aspectos valorados. En general, los valores predictivos fueron altos, siendo el valor predictivo negativo en derrame el valor más bajo, del 70,4 %; esto indica que el 29,6% restante serían derrames no detectados por HEAD-US. La prevalencia más alta se dio en el derrame, que se detectó en el 54,4% de las rodillas. La prevalencia de alteraciones en cartílago y hueso fue baja, menor al 20%.

La escala HEAD-US presentó valores de especificidad altos en tobillo, superior al 90%, en la detección de derrame o alteraciones en cartílago y hueso. El valor de sensibilidad fue alto en la detección de alteraciones en cartílago (97%) y hueso (97,1%), pero bajo en la detección de derrames (55%). Igual que en las rodillas, en general los valores predictivos fueron altos, siendo el valor predictivo negativo en derrame el valor más bajo (72,3%).

La prevalencia en derrame en tobillos fue del 44,4%, menor que en rodillas. Sin embargo, la prevalencia de alteraciones en cartílago y hueso fue mayor en tobillos (>36 %) que en rodillas.

Tabla 4.- Asociación entre las escalas HEAD-US y Denver.

	Derrame (r)	Condral (r)	Hueso (r)	Derrame (t)	Condral (t)	Hueso (t)
C	0,83	0,86	0,84	0,59	0,87	0,84
χ^2	77,10	86,75	80,91	27,39	89,79	80,30

*r: rodilla y t: tobillo. *C: coeficiente de contingencia corregido y χ^2 : Chi-cuadrado

Tabla 5: valores diagnósticos de la escala HEADS US para la articulación de la rodilla.			
	Derrame	Condral	Hueso
Sensibilidad (%)	67,3	76,5	81,3
Especificidad (%)	92,7	97,3	98,6
Valor predictivo positivo (%)	91,7	86,7	92,9
Valor predictivo negativo (%)	70,4	94,7	96,1
Prevalencia (%)	54,4	18,9	17,8

Tabla 6: valores diagnósticos de la escala HEADS-US en la articulación del tobillo.			
	Derrame	Condral	Hueso
Sensibilidad (%)	55,0	97,0	97,1
Especificidad (%)	94,0	94,7	96,4
Valor predictivo positivo (%)	88,0	91,4	94,3
Valor predictivo negativo (%)	72,3	98,2	98,2
Prevalencia (%)	44,4	36,7	37,8

Análisis del nivel de acuerdo entre observadores:

Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre ambos observadores tanto en la valoración con escala ecográfica HEAD-US como por Denver obtenida por RM en todos los casos. En las variables derrame, cartílago y hueso tanto en rodillas como en tobillos esta relación fue alta (Tau-b de Kendall entre 0,82 y 0,99) (Tablas 7 y 8)

Análisis de la asociación entre POC-US y HEAD-US:

El nivel de asociación entre la escala HEAD-US y el protocolo POC-US, fue media (C= 0,56 en rodillas y C=0,52 en tobillos) con $p < 0,001$.

Detección de hemosiderina:

La hemosiderina se detectó por RM en 15 rodillas y 26 tobillos. La ecografía no detectó restos hemosideróticos en ningún caso..

DISCUSIÓN

La ecografía con el protocolo HEAD-US presenta una alta precisión diagnóstica en la valoración de la afectación sinovial, condral y ósea subcondral de la afectación articular en pacientes con artropatía hemofílica, en comparación con la RM (escala Denver) como patrón de referencia. La sensibilidad para detectar artropatía mediante HEAD-US fue de un 81,3% en las rodillas y de

Tabla 7.- nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US.

	Derrame (r)	Condral (r)	Hueso (r)	Derrame (t)	Condral (t)	Hueso (t)
Tau-b	0,82	0,99	0,96	0,89	0,97	0,97
χ^2	110,25	129,10	128,00	142,01	162,05	140,19

Tabla 8.- nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver.

	Derrame (r)	Condral (r)	Hueso (r)	Derrame (t)	Condral (t)	Hueso (t)
Tau-b	0,85	0,99	0,97	0,83	0,96	0,95
χ^2	109,73	139,61	90,78	77,86	114,73	98,64

97% en tobillos, con una especificidad de hasta 98% y 96% respectivamente. Los resultados mostraron una elevada correlación entre la escala ecográfica y de RM con un coeficiente de contingencia corregido de $C=0,84$ y estadísticamente significativo ($p<0,001$). El acuerdo entre ambos observadores fue excelente tanto para la valoración ecográfica como por RM, con una asociación estadísticamente significativa con una Tau-b de Kendall entre 0,82 y 0,99, validando aún más los resultados obtenidos.

La obtención de valoraciones interobservador significativamente consistentes es clínicamente muy relevante ya que permite, independientemente de quién ha realizado la escala, obtener una información reproducible del estado articular basal previo del paciente.

La variabilidad y precisión del diagnóstico de la afectación condral y del hueso subcondral de la ecografía con respecto a la RM se ha validado con resultados similares en cuanto a precisión diagnóstica del protocolo HEAD-US frente a la RM como patrón de referencia (20).

La baja sensibilidad de la ecografía para la detección de derrame articular en rodilla para ambos observadores puede deberse a la gran capacidad que tiene la RM para la detección de líquido sin importar su localización.

En nuestro estudio identificamos 6 articulaciones con disociación entre los hallazgos ecográficos, de RM y la clínica del paciente. En 4 de las 90 rodillas, los pacientes mostraron clínica de gonalgia persistente con negatividad en las imágenes de ecografía. El estudio de RM permitió detectar la existencia de displasia troclear, con patela alta condicionando un síndrome de hiperpresión rotuliana externa (SHRE) que justificaba el dolor femoropatelar (25). Además, en 2 de los 90 tobillos, existía clínica de dolor sin asociar hallazgos en la ecografía. El análisis de las imágenes de RM puso de manifiesto la existencia de un tejido fibroso en la región subastragalina posterior del tobillo, junto con edema óseo en región posterior de la cúpula astragalina; tras realizar anamnesis dirigida se justificó por antecedentes de entorsis recurrentes, que habían dado lugar a un síndrome de pinzamiento posterolateral del tobillo (26, 27). Por lo tanto, en casos de disociación clínico-ecográfica, con clínica persistente y ecografía negativa, es necesario valorar de forma contextualizada e individualizada la necesidad de realizar otras técnicas de imagen. En estos casos, es necesario un abordaje multidisciplinar en el que el especialista responsable del paciente (hematólogo o rehabilitador) contacte con el radiólogo para plantear la estrategia de imagen más adecuada para el paciente.

En nuestra serie, el nivel de acuerdo en la valoración de alteración de estructuras en el caso de las rodillas y tobillos fue muy significativo ($p<0,001$) pero el nivel de concordancia entre las escalas ecográficas se consideró como medio (Coeficiente de contingencia corregido $C=0,56$

para las rodillas y Coeficiente de contingencia corregido $C=0,52$ para los tobillos). Esta observación puede explicarse si tenemos en cuenta que la muestra de nuestro estudio no acudió al Servicio de Radiología por un episodio agudo, sino que se sometieron a los estudios ecográficos los días que coincidían con visitas clínicas rutinarias en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del HUP La Fe. Sería necesario completar nuestro estudio con análisis mediante POC-US ante episodios de hemartros agudos, en los que probablemente la correlación sería alta, debido a que los hemartros son fácilmente detectados en un solo plano ecográfico. Recordemos que POC-US obtiene información a partir de una sola imagen obtenida de forma protocolizada solo en el plano sagital, mientras que con la escala ecográfica completa (HEAD-US) son imágenes tanto en el plano sagital como transversal y no solo en la vertiente anterior y dorsal de la articulación.

En nuestra serie, la ecografía no discriminó en ningún caso si la hipertrofia sinovial tenía o no restos hemosideróticos. La valoración de restos de hemosiderina en la sinovial mediante ecografía ha sido un tema controvertido a lo largo de la literatura. Zukotynsky et al. (34), y posteriormente Melchiorre et al. (35) afirmaron que la ecografía es un método útil para la detección de hemosiderina en el espesor de la hipertrofia sinovial. Sin embargo, Martinoli et al. (23) y Kidder et al. (36) concluyen que no hay evidencia significativa para la establecer la capacidad de la ecografía en la detección de hemosiderina, al no demostrar diferencias entre la hipertrofia sinovial sin y con restos hemosideróticos.

En conclusión, hemos demostrado que existe una alta correlación entre la ecografía y la RM en la valoración articular de la artropatía hemofílica. En pacientes con hemofilia, la afectación sinovial, condral y ósea subcondral se observa en ecografía con una alta precisión diagnóstica, con sensibilidad, especificidad y valores predictivos altos respecto a la RM como patrón de referencia. La alta correlación interobservador para la puntuación ecográfica del derrame/sinovitis, afectación condral y del hueso subcondral valida a la ecografía como técnica reproducible en la apreciación de los signos precoces de la artropatía hemofílica. En casos de disociación clínico-ecográfica, la RM evalúa globalmente la articulación y detectó la hemosiderina en el espesor de la hipertrofia sinovial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med*. 1994;330(1):38-47.
2. Abdul-Kader Souid MD. Disorders of coagulation. En: Baren JM, Rothrock SG, Brennan JA, Brown L, editores. *Pediatric Emergency Medicine*. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2008. p. 917-926.

3. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110(3):815–825.
4. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000;96(2):437–442.
5. Wang SX, Guan Y, Nie YB, Li HY, Sun BY, Wang XY, et al. [Retrospectively analysis of the difference of bleeding frequency and hemophilic arthropathy between hemophilia A and hemophilia B patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;38(5):404–409.
6. Graveleau J, Trossaert M, Leux C, Masseur A, Ternisien C, Néel A, et al. [Acquired hemophilia A. A monocentric retrospective study of 39 patients]. *Rev Med Interne*. 2013;34(1):4–11.
7. Sachdeva A, Gunasekaran V, Ramya HN, Dass J, Kotwal J, Seth T, et al. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics in Diagnosis and Management of Hemophilia. *Indian Pediatr*. 2018;55(7):582–590.
8. Lambert T, Auerswald G, Benson G, Hedner U, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Joint disease, the hallmark of haemophilia: What issues and challenges remain despite the development of effective therapies? *Thromb Res*. 2014;133(6):967–971.
9. Magalhães AF, de Oliveira LCO, Pitella FA, Wichert-Ana L, Engel EE, Barbieri CH. Yttrium-90 radiosynovectomy in knees and ankles (25 joints in 22 hemophilic patients): Short-term results. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; en prensa <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.11.001>.
10. Forsyth AL, Rivard GE, Valentino A, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: Science to clinical practice and beyond. *Haemoph*. 2012;18(Suppl 4):112–119.
11. Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: An in vivo animal study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):396–403.
12. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clin Radiol*. 2009;64(11):1119–1128.
13. García-Massó X, Ye-Lin Y, García-Casado J, Querol F, Gonzalez LM. Assessment of haemophilic arthropathy through balance analysis: A promising tool. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2019;22(4):418–425.
14. Acharya SS. Advances in hemophilia and the role of current and emerging prophylaxis. *Am J Manag Care*. 2016;22(Suppl 5):s116–125.
15. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: Should «Ice» be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemoph*. 2012;18(6):843–850.
16. Ng WH, Chu WCW, Shing MK, Lam WWM, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1619–1623.
17. Kilkoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemoph*. 2003;9(Suppl 1):57–63.
18. Bernabeu D, Martín, C. Sonography in haemophilic joints. En: Rodríguez-Merchán EC, editor. *The Haemophilic Joints: New perspectives*. Londres: Wiley-Blackwell Publishers; 2003. cap. 6. PROTOCOLO HEAD-US Martinoli C et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170–1179.
19. de la Corte-Rodríguez H et al. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients in hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253–261.
20. Plut D, Kotnik BF, Zupan IP, Kljucsek D, Vidmar G, Snoj Z, Martinoli C, Salapura V. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. *Radiol Oncol*. 2019 Jun 1;53(2):178–186. doi: 10.2478/raon-2019-0027. PMID: 31194690; PMCID: PMC6572497.
21. Aznar JA et al. Ultrasonography in the monitoring of management of haemarthrosis. *Haemophilia* 2011; 17(5):0. doi:10.1111/j.1365-2516.201102538.x
22. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, de la Corte-Rodríguez H, Altisent C, Parra R, et al. Joint status in Spanish haemophilia B patients assessed using the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score. *Haemoph*. 2019;25(1):144–153.
23. Martinoli C, della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170–1179.
24. Lundin B et al. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2004 Jul; 10(4):383–389.
25. Zaffagnini S et al. Patellofemoral anatomy and biomechanics: current concepts. *Joints* 2013;1(2):15–20. Galland O, Walch G, Dejour H, Carret JP. An anatomical and radiological study of the femoropatellar articulation. *Surg Radiol Anat*. 1990;12(2):119–125.
26. Kirby AB et al. Magnetic resonance imaging findings of chronic lateral ankle instability. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2005;34(5):196–203.
27. De Maeseneer M et al. The imaging findings of impingement syndromes of the lower limb. *Clin Radiol*. 2017;72(12):1014–1024.
28. Kidder W et al. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemoph*. 2015;21(4):530–537.

29. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: A highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):490-499.
30. Zhou JY, Rappazzo KC, Volland L, Barnes RFW, Brackman M, Steiner B, et al. Pocket hand-held ultrasound for evaluation of the bleeding haemophilic joint: A novel and reliable way to recognize joint effusions. *Haemoph.* 2018;24(2):e77-80.
31. Acharya SS, Rule B, McMillan O, Humphries TJ. Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: A commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(4):153-156.
32. Mayordomo J, González-Cortés R, Bravo MC, Martínez-Mas R, Vázquez-Martínez JL, Renter L, et al. [Point-of-care ultrasound: Is it time to include it in the paediatric specialist training programme?] *An Pediatr.* 2003;91(3):206.e1-206.e13.
33. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, Batt K, D'Oiron R, Escuriola Ettingshausen C, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: A multinational perspective. *Hematol Amst Neth.* 2019;24(1):39-48.
34. Zukotynsky K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemoph.* 2007;13(3):293-304.
35. Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, Biscoglio I, Toigo M, Cerinic MM, et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemoph.* 2011;17(1):112-117.
36. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemoph.* 2015;21(4):530-537.

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:

Baracaldo Silva CM, Elía I, Querol-Fuentes F, Carrasco JJ, Nogués-Meléndez P, Ramírez-Fuentes C, Martí-Bonmatí L. Precisión diagnóstica de la Ecografía frente a la Resonancia Magnética en la afectación articular hemofílica. *An RANM.* 2022;139(02): 174-185. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.org01

THE IMPACT OF ADULT SCOLIOSIS SURGICAL CORRECTION ON THORACOLUMBAR ROTATIONAL KYPHOSIS

EL DESTINO DE LA CIFOSIS ROTACIONAL TORACOLUMBAR TRAS CIRUGÍA DE CORRECCIÓN EN ESCOLIOSIS DEL ADULTO

Javier Pizones¹; Francisco Javier Sánchez Perez-Grueso¹; Lucía Moreno-Manzanaro¹; Ibrahim Obeid²; Frank Kleinstück³; Ahmet Alanay⁴; Ferran Pellisé⁵; on behalf of the European Spine Study Group⁶

¹ Spine Unit, Department of Orthopedic Surgery, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

² Spine Surgery Unit, Pellegrin University Hospital, Bordeaux, France

³ Department of Orthopedics, Schulthess Klinik, Zurich, Switzerland

⁴ Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

⁵ Spine Surgery Unit, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁶ Spine Research Unit, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain Académico correspondiente de la Real Acadèmia de Medicina de Catalunya, Barcelona

Keywords:

Adult Scoliosis;
Scoliosis Correction;
Sagittal Plane;
Thoracolumbar Kyphosis;
Lordosis Distribution;
Mechanical
Complications.

Palabras clave:

Escoliosis del Adulto;
Corrección de la
Escoliosis;
Plano Sagital;
Cifosis Toracolumbar;
Distribución de la
Lordosis;
Complicaciones
Mecánicas.

Abstract

Objective: Adult scoliosis (AS) is often associated with rotational thoracolumbar (TL) kyphosis. The impact of surgical correction on lumbar sagittal distribution, ideal sagittal plane matching, and mechanical complications is still underexplored.

Methods: In this retrospective study, prospectively collected data were analyzed from a multicenter adult deformity database. Inclusion criteria were surgical patients with AS and TL/L curves $> 30^\circ$, T10-L2 sagittal kyphosis (TLK) $> 20^\circ$, and at least a 2-year follow-up. We analyzed preoperative and postoperative variables and studied the consequences of TL sagittal change on ideal type mismatch and on mechanical complications using univariate and multivariate logistic regression analyses, and compared patients with high pelvic incidence (PI $> 50^\circ$) versus those with low PI (PI $< 50^\circ$).

Results: A total of 171 patients were included. The TLK segment flattened by a mean of 20° after surgery. The residual TLK kyphosis matched that expected by PI. The TL sagittal change was not directly associated with complications or ideal shape mismatch. Mechanical complications were associated only with older age and pelvic instrumentation. Patients with low and high PI were found to have similar Cobb angle correction, TLK correction, and rate of mechanical complications. However, it was more challenging to restore an ideal sagittal profile in patients with high PI and in patients fused to the pelvis.

Conclusions: Surgical correction of adult TL scoliosis flattens the TL segment by about 20° , automatically adjusting to the ideal parameters dictated by patients' PI. The TL segment change lengthens the upper lumbar arc by one segment, shifting the inflection point cranially. However, this change has no direct impact on mechanical complications or final sagittal shape matching.

Resumen

Objetivos: La escoliosis del adulto asocia con frecuencia una cifosis toracolumbar (TL) rotacional. Desconocemos el efecto que produce su corrección quirúrgica con respecto a la distribución de la lordosis, el ajuste con el plano sagital ideal y las complicaciones mecánicas.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos recogidos de manera prospectiva de una base de datos de deformidad del adulto. Incluimos pacientes tratados quirúrgicamente por curvas TL/lumbares $> 30^\circ$, con cifosis T10-L2 (CTL) $> 20^\circ$ y al menos dos años de seguimiento. Analizamos variables preoperatorias y postoperatorias, estudiando las consecuencias derivadas del cambio sagital del segmento TL con respecto al desajuste del tipo sagital ideal y a las complicaciones mecánicas usando análisis univariante y multivariante de regresión logística. Comparamos pacientes con incidencia pélvica alta (PI $> 50^\circ$) vs baja (PI $< 50^\circ$).

Resultados: Incluimos 171 pacientes. El segmento de CTL se aplanaba una media de 20° con la cirugía. La cifosis TL residual se ajustaba a la ideal esperada por la

Autor para la correspondencia

Javier Pizones

Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital La Paz.

Paseo de la Castellana, 261 · 28046. Madrid, Spain.

Tlf.: +34 616 644 876 | E-Mail: javierpizones@gmail.com

Incidencia Pélvica. Este cambio sagital TL no se asociaba directamente a complicaciones o al desajuste del perfil ideal.

Las complicaciones mecánicas sólo se asociaban a mayor edad e instrumentación hasta la pelvis. Comparando pacientes con PI alta y baja la corrección del Cobb fue similar, al igual que la corrección de la CTL y el porcentaje de complicaciones mecánicas. Resultó más difícil restaurar el plano sagital ideal en pacientes con PI-alta y aquellos fusionados a la pelvis.

Conclusiones: La corrección quirúrgica de la escoliosis TL aplanar el segmento TL unos 20°, automáticamente ajustándose a los parámetros dictados por la incidencia pélvica. Este cambio TL alarga el arco lumbar superior en un segmento, trasladando el punto de inflexión a craneal. Sin embargo, este cambio no tuvo un impacto directo en las complicaciones mecánicas o el ajuste final del perfil sagital.

INTRODUCTION

In the past decade, there has been increasing interest in the study of adult spinal deformity. Patients with this condition may have pain, disability, mental health problems, and concerns about their physical appearance. Surgery has been demonstrated to be effective in treating spinal deformity. Controlling both coronal and sagittal deformity and addressing the degenerative changes that cause pain can relieve symptoms and improve patient reported outcome measures. Sagittal plane correction has been the focus of much study, as it seems to be the most influential parameter on clinical symptoms. Surgical planning should aim to restore sagittal balance and the ideal parameters of healthy individuals.

Thoracolumbar (TL) scoliosis is often associated with rotational or transitional thoracolumbar kyphosis (TLK). When the apex of the coronal curve is located at the thoracolumbar junction, the rotation created by the axial plane deformity often draws a false kyphosis at this segment, as seen on plain lateral radiograph [1]. The surgical correction of scoliosis in one plane leads to correction of the other planes by coupling effect [2]. Thus, when translating the coronal plane and derotating the axial plane, the sagittal plane automatically flattens [3]. This rotational kyphosis decrease at the TL junction should produce lordosis at the upper lumbar arc, migration of the inflexion point to a more cranial location, and should add more vertebrae into the global lordosis [4], eventually modifying the preexisting lordosis distribution [5].

The sagittal plane of healthy adults varies by pelvic anatomy and sacral inclination [6, 7]. We know that adult scoliosis (AS) can distort the ideal sagittal profile [8], and one of the goals of surgery should be to restore the proper sagittal shape and lumbar distribution to prevent mechanical complications [9]. Typical mechanical complications are rod breakage due to pseudoarthrosis, proximal junctional kyphosis and screw pull-out or loosening.

Little is known about the role of TLK in this process. What impact does surgery have on the sagittal profile of patients with scoliosis who have

TL rotational kyphosis? How much does this change affect the sagittal plane matching its ideal type and the outcome in terms of mechanical failure? Do results differ when flattening the upper lumbar arch between patients with low vs high pelvic incidence (PI)?

The aim of our study was to analyze a cohort of adult surgical patients with scoliosis and thoracolumbar rotational kyphosis, to understand how the lateral projection of this segment changes after surgery, what impact this change has on lumbar sagittal distribution and ideal sagittal plane matching, and its consequences on mechanical complications.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a retrospective analysis of prospectively collected data from a multicenter adult deformity database European Spine Study Group (EESG). Database enrollment criteria were age ≥ 18 years and at least 1 of the following: coronal Cobb angle of $\geq 20^\circ$, sagittal vertical axis of ≥ 5 cm, pelvic tilt of $\geq 25^\circ$, and thoracic kyphosis of $\geq 60^\circ$. Institutional review board approval was obtained at each site for patient enrollment and data collection protocols. All patients signed an informed consent prior to enrollment.

The inclusion criteria for this specific study were surgical patients with AS and a TL/L curve $> 30^\circ$ (double or single TL/L curves), T10-L2 sagittal kyphosis defined as (TLK) $> 20^\circ$, and at least a 2-year follow-up.

We analyzed the following preoperative and 2-year postoperative coronal and sagittal radiographic parameters: coronal TL Cobb angle, TL coronal translation (measured from the TL coronal apex to the central sacral vertical line), thoracolumbar kyphosis (TLK) (T10-L2), maximal lumbar lordosis (MaxLL) (measured from the inflexion point to S1 endplate), pelvic incidence (PI), sacral slope (SS), pelvic tilt (PT), inflexion point (where kyphosis transitions to lordosis) [5], type of Roussouly sagittal shape (R-type), and the location of the upper and lower instrumented vertebra (UIV and LIV).

Postoperative SS dictated the type of postoperative Roussouly sagittal shape (R-type 1 and 2, SS < 35°; R-type 3, SS = 35°-45°; R-type 4, SS > 45°) [6]. Preoperative PI dictated the ideal sagittal shape (R-type 1 and 2, PI < 45°; R-type 3, PI = 45°-60°; R-type 4, PI > 60°) [7]. Sagittal type matching was calculated from the difference between ideal type and postoperative type.

We investigated the association between these variables and postoperative ideal type mismatch and mechanical complications (proximal junctional kyphosis or failure, rod breakage and screw failure), placing special focus on the consequences of TL sagittal change. We also compared results in patients with high-PI (PI > 50°) and patients with low-PI (PI < 50°).

The statistical analysis was performed with SPSS version 20 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The distribution of variables were expressed as mean and standard deviation. Normal distribution of the variables was evaluated using Kolmogorov-Smirnov test. Univariate analysis was performed comparing qualitative variables using chi-square statistics (and Fisher test when necessary), and quantitative variables using the Student-t test or analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni correction. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent factors associated with mechanical complications and sagittal shape matching. The significance threshold was set at 5% ($P < 0.05$).

RESULTS

Sample description

At the time of data extraction (July 2020), the database contained 1217 operated patients, 574 of whom had a scoliosis with a main coronal TL/L curve > 30°. Of these patients, 185 (32%) fulfilled the T10-L2 kyphosis > 20° criterion and 171 had at least 2 years of follow-up. Our study cohort therefore comprised 171 patients.

The mean age was 57.8 ± 14.8 years, mean preoperative TL Cobb angle was $53.8 \pm 16.9^\circ$, and preoperative TLK was $34.4 \pm 13^\circ$ (Table 1). The LIV was the pelvis in 48.6% of the patients and 51.4% were instrumented at L5 or above (15.5% at L5, 28.4% at L4, 7.4% at L3). The UIV was between T2-T6 in 49.7% of the patients, and between T7-T10 in 50.3% of them. Surgery achieved a TLK mean correction of $21.4 \pm 18.1^\circ$. This shifted the inflection point to a higher position by a mean of 1.4 ± 1.25 segments.

Mechanical complications

Postoperative mechanical complications were found in 38% of the patients (Table 2).

The univariate analysis showed that older patients as well as those instrumented to the pelvis (iliac) were statistically more prone to have mechanical

Table 1.- Sample description

	Preoperative	Postoperative	P
TL Cobb (°)	53.8 ± 16.9	$28.9^\circ \pm 17.3$	0.000*
TLK (°)	34.4 ± 13	$13.2^\circ \pm 13.5$	0.000*
TL translation (mm)	40.7 ± 18.6	24.7 ± 15.7	0.000*
Max LL (°)	51.7 ± 13.5	52 ± 13.1	0.436
PI (°)	51.9 ± 12.2	51.7 ± 11.8	0.415
PT (°)	24.2 ± 11.7	20.8 ± 9.4	0.000*
SS (°)	27.4 ± 11.1	29.5 ± 13.2	0.826
TL Cobb: thoracolumbar coronal Cobb angle; TLK: thoracolumbar kyphosis; Max LL: maximal lumbar lordosis; PI: pelvic incidence; PT: pelvic tilt; SS: sacral slope. * statistical significance			

Table 2.- Mechanical complications			
	Yes (66)	No (105)	P
Age (years)	60.5 ± 12	56.2 ± 16.2	0.047*
PI	51.8 ± 13.2	51.2 ± 11.6	0.9
Preoperative			
TL Cobb (°)	53 ± 17.8	54.3 ± 16.3	0.6
TLK (°)	33.2 ± 12.6	35.1 ± 13.3	0.3
TL translation (mm)	38.2 ± 17.1	42.3 ± 19.4	0.1
Postoperative			
Post TL Cobb (°)	28.3 ± 19.2	29.1 ± 16.2	0.8
Post TLK (°)	14.1 ± 13.6	12.6 ± 13.5	0.5
Post TL translation (mm)	24.5 ± 16.8	24.7 ± 15.2	0.9
TL Cobb change (°)	26.4 ± 12.2	24 ± 19.2	0.3
TLK change (°)	19.3 ± 17.2	22.3 ± 18.6	0.2
Postoperative Mismatch regarding Roussouly types			
Yes	39.8%	60.2%	0.6
No	35.3%	64.7%	
Lower Instrumented vertebra			
Iliac	51.4%	48.6%	0.019*
Non-Iliac	31.6%	68.4%	
Upper Instrumented vertebra			
T2-T6	40.8%	59.2%	0.5
T7-T10	40%	60%	
TL Cobb: thoracolumbar coronal Cobb angle; TLK: thoracolumbar kyphosis; Max LL: maximal lumbar lordosis; PI: pelvic incidence; PT: pelvic tilt; SS: sacral slope. * statistical significance			

complications. However, the difference in age did not appear to be clinically relevant (60.5 ± 12 vs 56.2 ± 16.2 years) and multivariate analysis did not show independent factors associated with mechanical complications. We were not able to identify any other studied parameter associated with mechanical complications (coronal Cobb, TL translation, or UIV). In fact, neither preoperative TLK nor TLK change after surgery seemed to influence mechanical complications. There was no

difference in the rate of mechanical complications when comparing patients with low PI (PI < 50°) whose TLK remained postoperatively above 20° with those whose TLK was corrected to below 20°.

High PI vs low PI

When comparing patients with high PI and those with low PI (Table 3), we found that

Table 3.- Comparison between patients with low and high PI			
	Low PI < 50° (74)	High PI > 50° (97)	P
Age (years)	55 ± 16	60.1 ± 13.7	0.028*
PI (°)	41 ± 5.7	60 ± 8.9	0.000*
Preoperative			
PT (°)	19.5 ± 9.9	28.3 ± 11.1	0.000*
SS (°)	21.8 ± 9.7	31.7 ± 10.2	0.000*
TL Cobb (°)	53.2 ± 15.6	53.9 ± 17.7	0.786
TLK (°)	36.7 ± 14.7	32.8 ± 11.5	0.066
TL translation (mm)	40.3 ± 17.4	40.7 ± 19.4	0.869
MaxLL (°)	48.8 ± 11.4	54.1 ± 14.7	0.072
Postoperative			
PT (°)	16.3 ± 8.2	24.3 ± 8.7	0.000*
SS (°)	23.5 ± 10.6	30.7 ± 14.1	0.000*
Post TL Cobb (°)	28.6 ± 17	28.8 ± 17.6	0.960
Post TLK (°)	17.2 ± 15.7	9.9 ± 10.51	0.002*
Post TL translation (mm)	25.3 ± 15.4	24.1 ± 16.1	0.647
MaxLL (°)	47.1 ± 11.7	56.3 ± 12.4	0.002*
TL Cobb change (°)	23.6 ± 16.9	25.7 ± 17.2	0.471
TLK change (°)	19.7 ± 20.8	23.1 ± 15.4	0.290
TL translation change (mm)	20.8 ± 1.7	18.3 ± 2.11	0.869
Complications			
Postoperative Mismatch	28.4%	76.2%	0.000*
Mechanical complications	39.7%	37.5%	0.873
TL Cobb: thoracolumbar coronal Cobb angle; TLK: thoracolumbar kyphosis; Max LL: maximal lumbar lordosis; PI: pelvic incidence; PT: pelvic tilt; SS: sacral slope.			
* statistical significance			

those with high PI had greater postoperative MaxLL ($56.3 \pm 12.4^\circ$ vs $47.1 \pm 11.7^\circ$) as well as a flatter TLK ($9.9 \pm 10.5^\circ$ vs $17.2 \pm 15.7^\circ$), $P = 0.002$; which match the expected parameters as per ideal sagittal shape. However, patients with high PI also had a higher rate of postoperative sagittal type mismatch (76.2%

vs 28.4%; $P < 0.001$) for postoperative SS not meeting the ideal values. Despite this fact, we were unable to find differences between the high and low PI groups regarding mechanical complications (37.5% and 39.7%, respectively) or TLK correction (23.1° and 19.7° change, respectively).

Table 4.- Complications and sagittal mismatch comparing the different Roussouly types				
				Anova (Bonferroni), Chi-square
	Ideal R-type 1&2	Ideal R-type 3	Ideal R-type 4	P
Number of Patients	52	78	41	
Complication rate	40%	37.2%	39%	0.947
Age (years)	53.18 ± 16.4	59.49 ± 14.3	60.6 ± 13.1	0.026*; B = 0.052
Preop TL Cobb ($^\circ$)	52.6 ± 15.6	52.8 ± 16.1	56.6 ± 19.2	0.434
TL Cobb change ($^\circ$)	23.1 ± 15.9	26.7 ± 18.1	23.4 ± 16.7	0.485
Preop TLK	36.3 ± 14.3	34.3 ± 13.4	34.5 ± 13.1	0.383
TLK change ($^\circ$)	17.8 ± 19.8	22.6 ± 17.8	24.8 ± 15.3	0.194
Postop TLK ($^\circ$)	18.6 ± 16.8	11.9 ± 11.1	8.2 ± 10.3	0.002*; B = 0.002*
Post MaxLL ($^\circ$)	46.5 ± 11.1	51.4 ± 12	60.4 ± 12.6	0.003*; B = 0.035*
Matched				
Rate of match	93.8%	21.2%	24.3%	0.000*
TLK change ($^\circ$)	18 ± 16.2	18.6 ± 14.7	29.5 ± 17.3	0.274
Complication rate	40%	21.4%	33.3%	0.443
Mismatched				
Rate of mismatch	6.2%	78.8%	75.7%	0.000*
TLK change ($^\circ$)	16.8 ± 11.2	23.5 ± 14.2	23.2 ± 15.6	0.198
Complication rate	0%	41.7%	75%	0.207
Postop type	100% type 3	72.7% type 1 and 2 6.1% type 3	18.9% type 1 and 2 56% type 3	
TL Cobb: thoracolumbar coronal Cobb angle; TLK: thoracolumbar kyphosis; Max LL: maximal lumbar lordosis.				
* statistical significance				

Sagittal plane mismatch

Patients instrumented to the pelvis had a higher rate of mismatch (65.1%) compared to those whose LIV was above the sacrum (47%), $P = 0.029$. Matching was more easily achieved in patients with LIV at L4 compared to those instrumented to the pelvis. The multivariate analysis showed that PI [OR = 0.92 (95% CI = 0.85-0.99; $P = 0.046$)] was the most important, and the only independent factor related to mismatch (there was 3.2 times more risk of mismatching if when $PI > 50^\circ$). The usual mismatch resulted from recreating a "lower" Roussouly type than ideal. Mismatched lower R-types had lower postoperative TLK, and mismatched higher R-types had higher postoperative TLK. However these differences were not statistically significant. The mechanical complication rate was the same in all R-types (Table 4).

DISCUSSION

Scoliosis consists of the abnormal shape of the spine in the three spatial planes. In the coronal plane there is lateral deviation; in the sagittal plane, an inversion of the physiological curves; and in the axial plane, rotation. The goal of surgery is to improve the deformity in all three planes. The sagittal plane is the most important when assessing adult deformity. Sagittal malalignment has been associated with worse clinical symptoms. For this reason, restoring the sagittal plane to its ideal values and position is crucial in spinal deformity surgery. Bringing back normal alignment improves patients' quality of life, mainly in terms of pain and disability, and reduces the risk of mechanical complications (rod breakage, proximal junctional kyphosis or screw failure) [9].

Roussouly [6] described a classification of 4 different sagittal shapes (R-types), based on sacral slope values, in an asymptomatic adult population. As sacral slope is modified by the degenerative loss of lumbar lordosis, a renewed classification [7] distributes sagittal shapes according to pelvic incidence values, which are considered to be constant throughout life. Patients with low PI (R-type 1) ideally have a short lumbar lordosis with an inflection point at L3, followed by a large TL kyphosis, since this segment belongs to the lower thoracic arc. At the other end of the spectrum, patients with high PI (R-type 4) have a long lordosis, ending at the inflection point located around T12, with a long upper lumbar arc that contains the TL segment, drawing a flattened sagittal shape at the TL transition. It is important to be aware of these parameters when planning the surgery for ideal sagittal plane restoration. However, the role of the deformity created by scoliosis at the thoracolumbar junction is still not well understood, particularly how modifying its shape affects the surgical outcome.

In one third of patients with AS, the 3D configuration of the deformity modifies this ideal sagittal shape [8]. In particular, the axial rotation of the apical segment, usually located at the thoracolumbar junction, creates a rotational thoracolumbar kyphosis when seen in a lateral view. This makes "higher" types of sagittal configuration (R-types 3 and 4) resemble "lower" types (mainly R-type 1). Thus, greater rotational T10-L2 kyphosis means the lumbar spine has fewer vertebrae involved in the lordosis, leading to a caudal shift in the inflection point, and increasing the lordosis distribution index, resembling a R-type 1-like sagittal shape.

After analyzing a large cohort of adult surgical scoliosis patients with thoracolumbar curves in our database, we discovered that TL kyphosis is relevant (above 20°) in only one third of these patients. The patients we studied had moderate coronal TL deformity (53°) and a pronounced mean TL kyphosis (34°) with a narrow range across the different R-types. The purpose of this study was to identify to what extent this TL rotational kyphosis was corrected by surgery, and the possible consequences of correcting TL rotational kyphosis in terms of final ideal R-type restoration and mechanical complications. It is widely believed that proper sagittal shape must be restored with surgery to obtain the best outcomes, because achieving ideal alignment and lordosis distribution may help avoid postoperative mechanical complications [4, 10-12]. One of the main causes of mechanical problems is over flattening of the upper lumbar arc in patients that need some TLK in this segment, typically among patients with low PI [4].

We found that the combination of maneuvers performed in scoliosis surgical correction automatically flattened the TL segment viewed from the lateral plane, changing the residual transitional kyphosis. This residual TL kyphosis readily accommodated the ideal values dictated by ideal sagittal shape configuration (Figure 1 and 2). Thus, although the degree of correction was similar regardless of PI (approximately 20° , ranging from 19° to 23°), patients with low PI ended up with higher residual TL kyphosis (17°), while patients with high PI had a flatter residual TL transition (9°). The postoperative range for maximal lordosis closely followed the ideal for each PI value (ranging from 47° for low PI to 56° for high PI). Scoliosis surgical correction also lengthened the upper lumbar arc by including a mean of one vertebra more in the lordosis, shifting the inflection point one segment towards a more proximal position.

However, we found that the change in TL kyphosis did not have a direct impact on final shape matching, whereas fusion to pelvis and especially PI did. Restoring the sagittal plane to match its ideal does not exclusively depend on the amount of kyphosis or length of TL segment, but also, and mainly, on the value of the sacral slope related to the value of pelvic incidence (relative pelvic version [12]). Fusing distally to a more proximal level leaves some room for compensation to occur in the unfused distal segments, while the alterna-

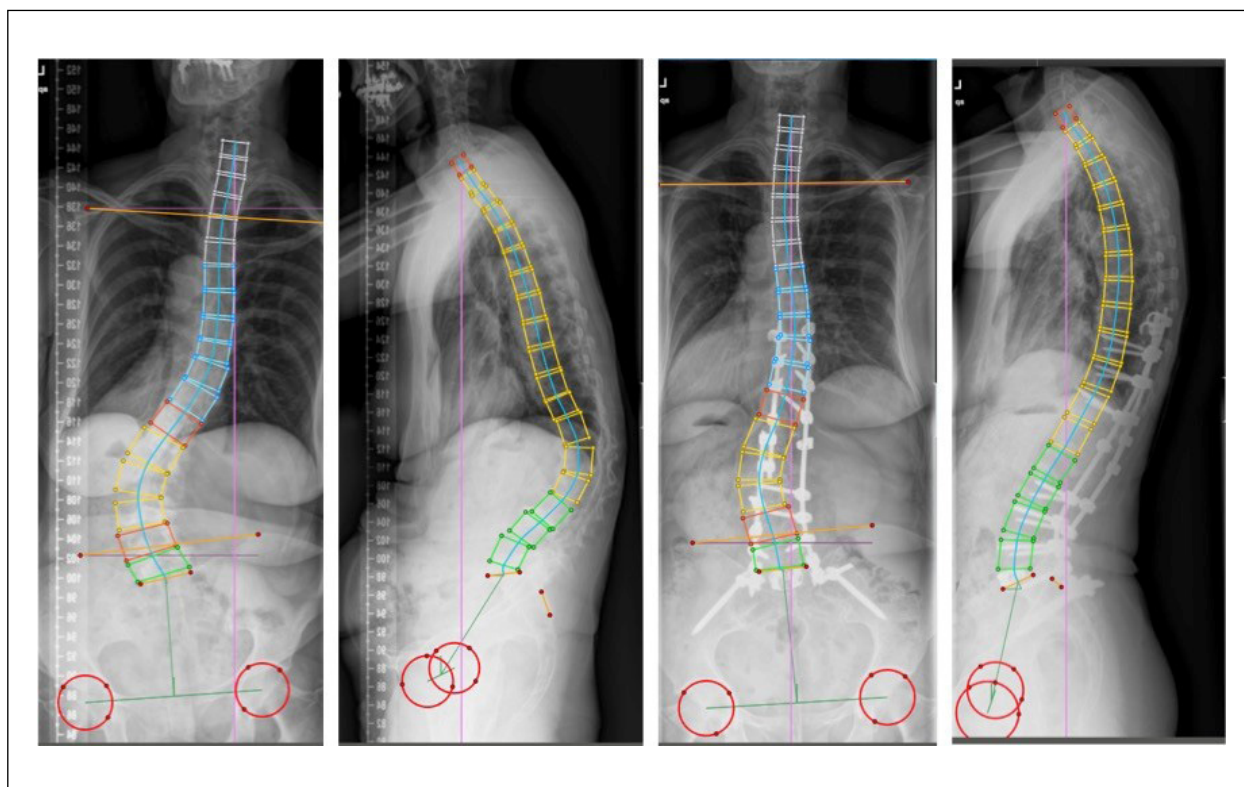


Fig 1. Patient with adult lumbar scoliosis (coronal T12-L4 = 50°) and TLK (43°), PI 38°, and SS 6°, with 2 levels conforming the LL. The patient underwent posterior spinal fusion from T9-iliac. Postoperative lumbar Cobb was 26°, TLK 20°, SS 25°, adding 1 level to the LL, achieving a final R-type 1, which matched the ideal type.

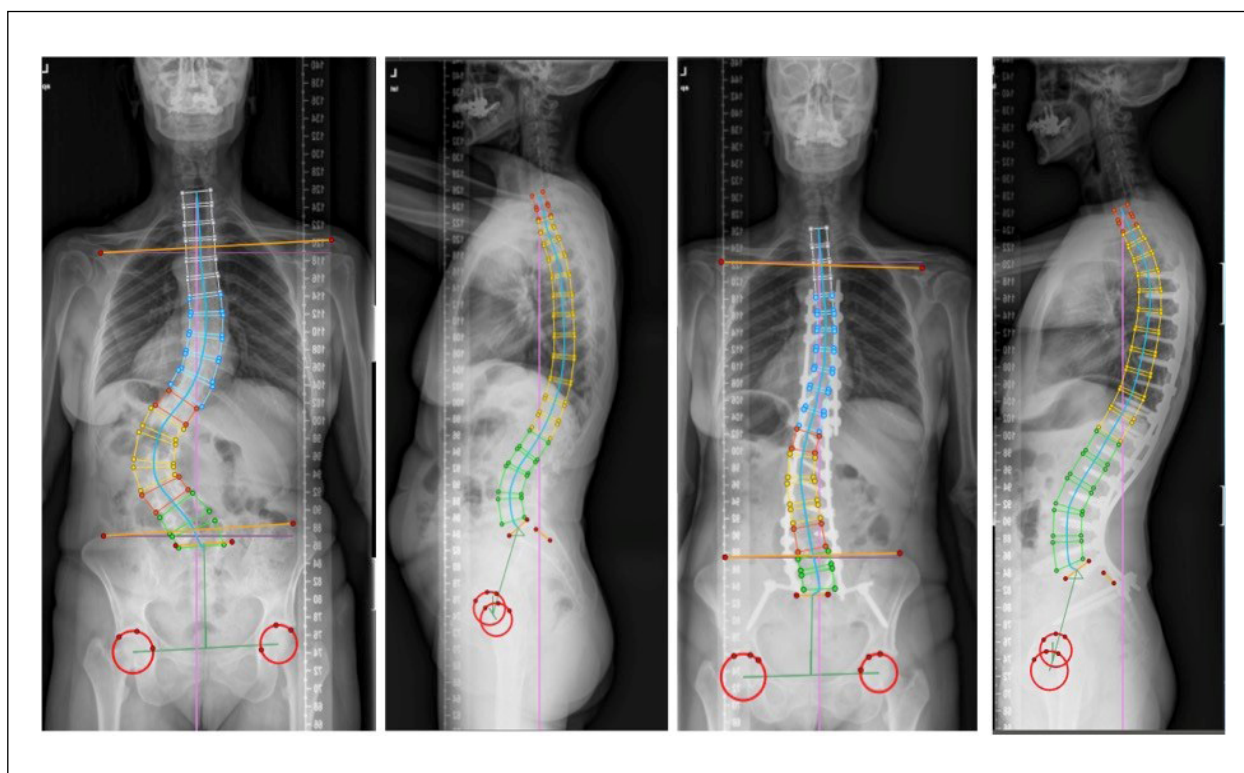


Fig 2. Patient with adult lumbar scoliosis (coronal T11-L3 = 66°) and TLK (26°), PI 58°, and SS 40°, with 4 levels conforming the LL. The patient underwent posterior spinal fusion from T5-iliac. Postoperative lumbar Cobb was 20°, TLK 10°, SS 38°, adding 1 level to the LL, achieving a final R-type 3, which matched the ideal.

tive (fusion to pelvis) does not. Fusing to the pelvis allows only small deviations from the ideal shape, and forces surgeons to be as accurate as possible in the restoration of the SS. Indeed, most of the mismatches were caused by not achieving an adequate SS in patients with high PI (as they need higher SS values and this failed to be achieved). On the other hand, mismatching in patients with low PI resulted from overcorrecting the SS.

Changes in TLK from surgery did not seem to have a direct impact on mechanical complications, although theoretically the TL transition can lead to anchor failure and junctional kyphosis when instrumentation ends at this transition. No differences in terms of mechanical complications were found between patients instrumented to the upper vs lower thoracic spine. Over one third of our patients had mechanical complications, all of which were associated with older age and instrumentation to pelvis. Pelvic incidence, sagittal plane matching and TLK correction showed no impact on mechanical complications. The difference between this study and others that report a higher rate of mechanical complications in mismatched patients [10, 13] may be due to the fact that patients in this study mainly had coronal deformity and were well aligned pre- and postoperatively in terms of the sagittal plane. Another key factor is age, since patients with AS are usually younger than patients with sagittal disorders, less likely to receive pelvis instrumentation, and have more segments to compensate.

Our study as some limitations. Establishing a 20° threshold could be considered as strong evidence of TL transitional kyphosis. The threshold was based on the Lenke classification principles [14], where this degree of transitional kyphosis is considered as a criterion for curve structurality. In addition, not all TL coronal curves exhibit a kyphotic TL transition. This type of transition was found in only one third of our cohort. Therefore, the study results apply only to this specific group of patients. Lastly, although some univariate analyses showed strong associations between some variables and their relation to complications, multivariate analysis later showed confounding associations mainly concerning age and pelvic fixation, so this result should be taken with caution. Despite these limitations, the large sample size of homogeneous patients taken from a multicenter register allows for clear evidence based on robust data.

CONCLUSIONS

The surgical correction of adult TL scoliosis flattens the TL segment by about 20°, changing the residual transitional kyphosis that readily accommodates to the ideal values dictated by patients' PI. This surgical correction lengthens the upper lumbar arc by one segment, shifting the inflection point towards a more proximal position. This change in TL kyphosis did not have any direct impact on mechanical complications or final shape matching.

FUNDING

The EESG study group receives funding from DePuy-Synthes Spine and Medtronic.

ETHICS COMMITTEE

All patients signed an informed consent to enter the study. The study was approved by the ethics committees of all recruiting sites.

BIBLIOGRAPHY

1. Peloux J du, Fauchet R, Faucon B et al. The plan of choice for the radiologic examination of kyphoscolioses. *Rev Chir Orthop reparatrice Appar Mot.* 1965; 51: 517-524.
2. Luk KD, Vidyadhara S, Lu DS et al. Coupling between sagittal and frontal plane deformity correction in idiopathic thoracic scoliosis and its relationship with postoperative sagittal alignment. *Spine.* 2010; 35(11): 1158-1164. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181bb49f3
3. Watanabe K, Nakamura T, Iwanami A et al. Vertebral derotation in adolescent idiopathic scoliosis causes hypokyphosis of the thoracic spine. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; 13: 99. doi: 10.1186/1471-2474-13-99
4. Scemama C, Laouissat F, Abelin-Genevois K et al. Surgical treatment of thoraco-lumbar kyphosis (TLK) associated with low pelvic incidence. *Eur Spine J.* 2017; 26: 2146-2152. doi: 10.1007/s00586-017-4984-z
5. Berthonnaud E, Dimnet J, Roussouly P et al. Analysis of the sagittal balance of the spine and pelvis using shape and orientation parameters. *J Spinal Disord Tech.* 2005; 18: 40-47. doi: 10.1097/01.bsd.0000117542.88865.77
6. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E et al. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine.* 2005; 30: 346-353. doi: 10.1097/01.brs.0000152379.54463.65
7. Laouissat F, Sebaaly A, Gehrchen M et al. Classification of normal sagittal spine alignment: Refounding the Roussouly classification. *Eur Spine J.* 2018; 27(8): 2002-2011. doi: 10.1007/s00586-017-5111-x
8. Pizones J, Martin MB, Pérez-Grueso FJS et al. Impact of adult scoliosis on Roussouly's sagittal shape classification. *Spine.* 2019; 44(4): 270-279. doi: 10.1097/BRS.0000000000002800
9. Pizones J, Moreno-Manzanaro L, Sánchez Pérez-Grueso FJ et al. Restoring the ideal Roussouly sagittal profile in adult scoliosis surgery decreases the risk of mechanical complications. *Eur Spine J.* 2020; 29(1): 54-62. doi: 10.1007/s00586-019-06176-x

10. Sebaaly A, Riouallon G, Obeid I et al. Proximal junctional kyphosis in adult scoliosis: Comparison of four radiological predictor models. *Eur Spine J*. 2018; 27: 613-621. doi: 10.1007/s00586-017-5172-x
11. Barrey C, Darnis A. Current strategies for the restoration of adequate lordosis during lumbar fusion. *World J Orthop*. 2015; 6: 117-126. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.117
12. Yilgor C, Sogunmez N, Boissière L et al. Global Alignment and proportion (GAP) score. *J Bone Joint Surg*. 2017; 99: 1661-1672. doi: 10.2106/JBJS.16.01594
13. Sebaaly A, Gehrchen M, Silvestre C et al. Mechanical complications in adult spinal deformity and the effect of restoring the spinal shapes according to the Roussouly classification: a multicentric study. *Eur Spine J*. 2020; 29(4): 904-913. doi: 10.1007/s00586-019-06253-1
14. Lenke LG, Betz RR, Harms J et al. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg*. 2001; 83: 1169-1181.

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:

Pizones J, Sánchez Perez-Grueso FJ, Moreno-Manzanaro L, Obeid I, Kleinstück F, Alanay A, Pellisé F. The Impact of Adult Scoliosis Surgical Correction on Thoracolumbar Rotational Kyphosis. *An RANM*. 2022;139(02): 186–195. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.org02

PENILE CANCER IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN MEXICO CITY: RISK FACTORS DESCRIPTION AND FREQUENCIES IN MEXICAN POPULATION

CÁNCER DE PENE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO: DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y FRECUENCIAS EN POBLACIÓN MEXICANA

Juan Carlos Angulo Lozano; Luisa Fernanda Sánchez Musi; Rodrigo Racilla González; José Francisco Virgen Gutiérrez
Urology Department of Mexico General Hospital "Dr. Eduardo Liceaga". Mexico Anahuac University, School of Medicine

Keywords:

Squamous cell carcinoma;
Chemotherapy;
Circumcision;
Mortality rate for penile cancer;
Oncourology;
Hispanic population.

Palabras clave:

Carcinoma de células escamosas;
Quimioterapia;
Circuncisión;
Tasa de mortalidad por cáncer de pene;
Oncourológica;
Población hispana.

Abstract

Objective: To determine and analyze the prevalence of the principal risk factors in patients with penile cancer in General Hospital "Dr. Eduardo Liceaga" and their survival rate at 24 months.

Methods: Cross-sectional, descriptive study. The population (n=93) are hispanic, adult male residents of Mexico City with penile cancer diagnosed. The variables analyzed are: Age, smoking status, HPV status, presence of vascular invasion, treatment and survival status after 24 months.

Results: Mean age (n=93) was 57.87. 55.9% were active smokers. 100% were uncircumcised. Only 17.2% were HPV +. Squamous Cell Carcinoma was the predominant type with 86%. 18.3% had vascular invasion. At 24 months after diagnosis with treatment 84.9% patients were alive, 6.5% died of cancer related causes, 6.5% of other causes and (2.2%) of chemotherapy toxicity.

Conclusion: This infrequent disease requires a high quality multidisciplinary treatment. Squamous cell carcinomas are the predominant type in Mexico City, risk factors such as smoking, uncircumcised, age and HPV infection were present. HPV vaccines in men could help reduce a proportion of malignancies but there is no data related. Adjuvant therapy should be considered since the survival rate at 24 months of study was lower than first world countries. Periodic evaluation of chemotherapy adverse effects should be considered since a significant proportion died because of toxicity.

Resumen

Introducción: El cáncer de pene es una neoplasia rara. Tiene una incidencia de 0,91 por 100.000 varones. La mayoría de los carcinomas son de origen escamoso. La incidencia varía según la circuncisión, prácticas de higiene, fimosis, infección por VPH y exposición al tabaco.

Objetivo: Determinar y analizar la prevalencia de los principales factores de riesgo en pacientes con cáncer de pene en el Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga" y su tasa de supervivencia a los 24 meses.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo. La población (n=93) son hombres adultos hispanos residentes de la Ciudad de México con diagnóstico de cáncer de pene. Las variables analizadas son: edad, tabaquismo, VPH, invasión vascular, tratamiento y supervivencia a los 24 meses.

Resultados: La edad media (n=93) fue de 57,87 años. El 55,9% eran fumadores activos. El 100% no estaban circuncidados. Solo el 17,2% eran VPH+. El Carcinoma de Células Escamosas fue el tipo predominante con un 86%. El 18,3% tuvo invasión vascular. A los 24 meses del diagnóstico con tratamiento el 84,9% de los pacientes estaban vivos, el 6,5% fallecieron por causas relacionadas con el cáncer, el 6,5% por otras causas y (2,2%) por toxicidad de quimioterapia.

Conclusión: Enfermedad poco frecuente, requiere tratamiento multidisciplinario de alta calidad. Los carcinomas de células escamosas son el tipo predominante en la Ciudad de México, se presentaron factores de riesgo como tabaquismo, no circuncidado, edad e infección por VPH. Las vacunas contra el VPH en hombres podrían ayudar a reducir una proporción de tumores malignos, pero no hay datos relacionados. Se debe considerar la terapia adyuvante ya que la tasa de supervivencia a los 24 meses de estudio fue menor que en países del primer mundo. Se debe considerar la evaluación periódica de los efectos adversos de la quimioterapia ya que una proporción significativa murió debido a la toxicidad.

Autor para la correspondencia

Luisa Fernanda Sánchez Musi
Urology Department of Mexico General Hospital "Dr. Eduardo Liceaga"
Mexico Anahuac University, School of Medicine
Tlf.: +52 558 532 9000 | E-Mail: Luisa.sanchezmu@anahuac.mx

INTRODUCTION

Penile cancer has an incidence of 1/100,000 males, becoming a rare malignancy in the world. (1) Developing countries have a higher incidence than non-developing ones, having 6% of all malignant neoplasms. (2) Mexico has an incidence rate of 0.91 per 100,000 males and 0.31% of the total malignant neoplasms, resulting in a mortality rate of 0.2 per 100,000, representing 0.17% of cancer deaths (3,4). Most male patients with penile cancer are older, with a mean age on the sixth decade. The diagnosis is between 50-70 years old (5,6). Most penile carcinomas are of squamous (SCC) origin (95%). (2). The incidence diverges according to some practices, such as phimosis, sexual partners, HPV infection, circumcision practice, tobacco exposure, and other factors (7,8). Cigarette smokers have 3 to 4.5 times fold-risk of developing penile cancer (9,10). Recently, penile invasive SCC and its variants, as well as precursor lesions, are divided into two major categories: related and non-related to HPV (11).

Basaloid, warty, and warty basaloid carcinomas are included in the HPV-related group, while typical, verrucous, papillary, sarcomatoid, pseudohyperplastic, and culiculus carcinomas are included in the other category. Small to intermediate basophilic, undifferentiated, or basaloid cells make up the majority of HPV-related cancers, whereas highly keratinized, differentiated squamous cells make up the majority of HPV-negative tumors (11,12,13). Penile carcinoma typically starts as a tiny lesion that spreads throughout the entire glans, shaft, and corpora. The lesion can be papillary and exophytic or flat and ulcerative, and if left untreated, it can lead to penile auto-amputation. Although the development rates of papillary and ulcerative lesions are similar, the flat, ulcerative tumor has a higher risk of nodal metastasis and has a 5-year survival rate. (14) Although most lesions are limited to either the foreskin or the glans, a subset of cases shows the involvement of multiple compartments, in some cases extending into the glans, coronal sulcus, and foreskin's inner mucosa. Multifocal lesions are found in approximately 15% of cases (15).

Before starting any treatment, a microscopic analysis of a biopsy specimen is required to confirm the diagnosis of penile cancer, as well as to determine the degree of invasion, the existence of vascular invasion, and the histologic grade of the lesion. (16) Penile preservation techniques have been more popular in recent years as it has become clear that this sort of surgery for a primary cancer is linked to improved functional outcomes and psychological well-being (17). Penile cancer involving the redundant preputial and penile skin can be adequately treated with circumcision. Because glansectomy can be used to treat penile cancer involving the spongy erectile tissue of the glans, excision can save the corpora cavernosa, and reconstruction is confined to a redefinition or covering surgery of the distal corporal bodies. Often, just grafting the tips of the corporal bodies

provides an excellent function as well as cosmetic result (18). Minimally invasive treatments such as imiquimod or 5-fluorouracil (5-FU) topical chemotherapy, laser therapy, or brachytherapy can be used to treat precancerous alterations or early-stage malignancies (19,20). Patients with untreated inguinal metastases rarely live longer than two years. After surgical care, patients with stage I or II malignancies that are still restricted to the penis at the time of diagnosis had a 5-year survival rate of roughly 85%. The 5-year survival rate for stage III and IV malignancies is roughly 59%. The 5-year survival rate for cancer that has spread to other regions of the body is 11% (16). Circumcision, male vaccination of HPV, early treatment of phimosis, smoking cessation, and hygiene practices are some of the potential techniques for preventing penile cancer. Some of these measures would necessitate a thorough cost-benefit analysis as well as significant changes in global health policy (21). Because of the disease's rarity, data collection and standardization in clinical practice have been limited.

MATERIAL AND METHODS

This is a descriptive cross-sectional study. The participants in the research (n=93) are hispanic, adult male patients and residents of Mexico City Metropolitan area with penile cancer diagnosed by a pathology report of Mexico General Hospital "Dr. Eduardo Liceaga", a tertiary care hospital in Mexico City. The inclusion criteria considered for this study were: male adults between 20-90 years at the date of diagnosis, diagnosis of penile cancer with a pathological report and treated in Mexico General Hospital "Eduardo Liceaga" between 2013-2019 with a 24 month follow-up. Exclusion criteria was loss of follow up, pathological report of other dysplastic diseases of the penis and age. 168 medical files were examined and 75 were excluded because of loss of follow up or pathology report inconsistent with penile cancer. The variables of interest analyzed in this study are: Age, smoking status, HPV status, pathology report of biopsied specimen, presence of vascular invasion, curative treatment used, and survival status at 24 months after diagnosis.

RESULTS

The mean age of the group of study (n=93) was 57.87 (SD \pm 12.93). 52 (55.9%) were active smokers and 41 (44.1%) never smoked. 93 (100%) were uncircumcised. 77 (82.1%) patients were HPV (-) by pathology report and 16 (17.2%) were HPV (+). Squamous Cell Carcinoma (SCC) was the predominant type of cancer in our group with 80 (86%) of the cases with a pathology report of SCC and 13 (14%) reported as other variants of penis carcinoma. 76 (81.7%) patients did not have vascular invasion and 17 (18.3%) had vascular invasion.

Table 1.- Risk factors and outcomes means, and frequencies reported in the population with penile cancer. All the patients were uncircumcised.	
Results of study population	n=93
Age (years)	57.87 ± 12.93
Smoking status (%)	52 (55.9%)
Uncircumcised (%)	93 (100%)
HPV + (%)	16 (17.2%)
Squamous Cell Carcinoma (%)	80 (86%)
Vascular invasion (%)	76 (81.7%)

The treatment for penis cancer in the study group included surgical total resection, surgical partial resection, adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy. 45 (48.4%) had total resection of the penis, 34 (36.6%) had partial resection of the penis and 14 (15.1%) of the patients did not have surgical management. 21 (22.5%) had lymph node resection.

Table 2.- Surgical treatment performed in the penile cancer population and frequency of lymph node resection per surgical treatment.		
Surgical treatment	n=93	Lymph node resection (n=22)
Total resection of the penis (%)	45 (48.4%)	15 (68.1%)
Partial resection of the penis (%)	34 (36.6%)	7 (31.9%)
Not surgical treatment (%)	14 (15.2%)	0 (0%)

81 (87.1%) patients did not require adjuvant chemotherapy and 12 (12.9%) were treated with adjuvant chemotherapy and radiotherapy.

Table 3.- Adjuvant therapy performed showing that more than half of the patients that needed Chemotherapy + Radiotherapy died within 24 months.		
Adjuvant treatment	n=93	Death at 24 months (n=14)
Chemotherapy + Radiotherapy	12 (12.9%)	8 (57.1%)
No adjuvant therapy	81 (87.1%)	6 (42.9%)

At 24 months after diagnosis 79 (84.9%) patients were alive, 6 (6.5%) died of cancer related causes, 6(6.5%) died of other causes and 2 (2.2%) died of chemotherapy toxicity.

Table 4.- Causes of death during the 24-month follow up in penile cancer patients.	
Cause of dead	n=14
Cancer related causes	6 (42.8%)
Other causes	6 (42.8%)
Chemotherapy toxicity	2 (14.4%)

DISCUSSION

The results of the study show the prevalence of the principal risk factors for penile cancer mentioned previously in literature (9,10,11) and the frequency that these are present in a tertiary care hospital. The mean age at diagnosis was at the sixth decade of life (57 years), the same reported in the Mexican population previously by Chaux et al. (5,6) while in the United States the mean age of presentation is at 70 years (24). More than half of the population of our study group were smokers (55.9%), smoking is known to be a risk factor for penile squamous cell carcinoma and multiple malignancies (25). All of the patients of the study were uncircumcised, in Mexico the circumcision prevalence ranges between 10-31% and this could be attributed to the fact that circumcision is a protective factor for penile cancer and a higher incidence in countries with low circumci-

sion prevalence (24,25) such as Mexico. Pathology results indicated that 86% of the penile malignancies were squamous cell carcinoma (non-HPV-related) and 14% reported as other malignancies (HPV-related-malignancy). Immunohistochemical analysis reported 82.1% of the specimens to be HPV negative and this could correlate with the percentage of SCC (86% of non-HPV-related malignancy) reported in the group of study, while 17.2% were HPV positive (14% of HPV-related-malignancy). 18.3% had vascular invasion and all of these patients had surgical treatment. 84.9% of patients had surgical treatment and the rest were candidates for laser ablation (26). The majority of the patients did not require adjuvant chemotherapy (87.1%). In patients with locally progressed or cN2-3 disease, professional opinion supports the use of neoadjuvant combination chemotherapy with cisplatin and a taxane (27), or adjuvant radiotherapy (87.1 percent), which is only advised for tumors less than 4cm and T1 and T2.

Survival rate at 24 months was 84.9%. 6 deaths were cancer related and 5 of these cancer related deaths were not treated with adjuvant chemotherapy nor adjuvant radiotherapy. Sentinel node biopsy in a centralized care system has been shown to reduce 5-year mortality rates by 7% in the UK and 9% in the Netherlands. (23), this approach should be implemented in a way to increase survival rates and do further research. Centralization of penile cancer treatment also demonstrated that it improves survival rate when referring patients to high-volume centers through correct pathological reporting and treatment (28). Because topical medications can be used to treat premalignant illness, circumcision should be the first surgical choice (29). For superficial lesions, laser ablation therapy has been employed with good functional results (30). External beam irradiation and interstitial brachytherapy are two penis-preserving methods for limited situations. In penile cancer, lymph node metastases are common. All patients with lymph node metastases that have been confirmed histologically should have a radical bilateral inguinal lymphadenectomy. The mainstay of treatment for locally invasive PSCC is surgery.

The European Association of Urology's current guidelines encourage using organ-sparing surgery wherever possible, in which the original tumor is entirely removed while leaving as much functional length and anatomical features of the penis as possible intact. In higher-risk individuals, larger tumors infiltrating the corpora cavernosa or surrounding organs necessitate disfiguring procedures such as partial or total penectomy (23).

CONCLUSIONS

Penile cancer is an infrequent disease that requires a high-quality multidisciplinary treatment in which

the urologist and oncologist are the main pillar for the management. Squamous cell carcinomas are the predominant type of penile cancer, risk factors reported in literature such as smoking, uncircumcised penis, age and HPV infection were present in our population at different degrees. It is important to highlight the relevance of circumcision as a preventive method for penile cancer, besides the lower risk of infection of HPV, since Mexico has a low circumcision prevalence. HPV vaccines in men could help to reduce a proportion of penile malignancies but there is no data related that have become available. Because the study group's survival rate at 24 months was lower than that of first-world nations, adjuvant therapy should be considered according to the most recent guidelines. Periodic evaluation of chemotherapy adverse effects, and serum concentration of the drug should be also considered since a significant proportion of the population died because of chemotherapy toxicity.

ACKNOWLEDGEMENTS

I want to thank to Dr. Rosas-Nava, Dr. Acevedo and all the Urology team of the Mexico General Hospital who were part of the care of each patient that provided valuable information for this article.

Special thanks to my wife Janeth Leon who helped me in the translation and correction of grammatical errors of this article. My daughter Isabel who is a great inspiration for all the things I do.

ETHICAL POLICY

This protocol complies with the requirements of the Declaration of Helsinki since care was taken to protect the health of the population in all aspects during the protocol.

No procedure was performed that should be considered harmful and unnecessary for the patient during the protocol, on the contrary, the improvement of their health status was always sought. The procedures carried out comply with the regulations of the General Health Law regarding health research, complying with the corresponding articles.

The project is submitted for evaluation by the Ethics Committee of the ABC Medical Center, for its approval, to be able to publish it later.

FUNDING

No funding was needed for this publication.

BIBLIOGRAPHY

- Djajadiningrat RS, Van Werkhoven E, Meinhardt W et al. Penile sparing surgery for penile cancer: does it affect survival? *J Urol*. 2014; 192(1): 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.038>
- Vieira CB, Feitoza L, Pinho J et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. *Sci Rep*. 2020; 10: 1-7.
- Jiménez Ríos MA, Solares Sánchez M, Martínez Cervera P et al. Penile cancer. INCAN Mexico. 2011. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1298053577.pdf>
- Reynoso N, Scavuzzo A, Santana Rios Z et al. Cáncer de pene en México: 20 años de experiencia en un hospital académico de tercer nivel (Penile cancer in Mexico: Twenty years experience at a tertiary academic hospital). *Arch Esp Urol*. 2020; 73(1):11-18. Spanish. PMID: 31950918.
- Chaux A, Velázquez EF, Amin A et al. Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. *Hum Pathol*. 2012; 43: 1020-1027.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries (Internet). National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): 2021. Penile Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
- Slongo J, Giuliano AR, Johnstone PA, Spiess PE. The relationship between HPV and penile cancer: Filling a knowledge gap in the general population. *Can Urol Assoc J*. 2019; 13(2): 38.
- Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M et al. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 104-114.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*. 2005; 116(4): 606-616. doi: 10.1002/ijc.21009. PMID: 15825185.
- Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: Results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: Results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Apr;12(3):267-77. 2001; 12(3): 267-277. <http://www.jstor.org/stable/3553680>.
- Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M et al.: The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(1): 104-114.
- Jayaraj R, Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madhav MR. Meta-analysis of penile cancer: Conceptual interpretations. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3): e125-e125. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30023-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30023-3)
- Slongo J, Giuliano AR, Johnstone PA, Spiess PE. The relationship between HPV and penile cancer: Filling a knowledge gap in the general population. *Can Urol Assoc J*. 2019; 13(2): 38.
- Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ, editors. Campbell Walsh Wein Urology. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- Cubilla AL, Dillner J, Amin MB et al. Tumours of the penis: Malignant epithelial tumours. En: Moch H et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2016. p. 262-276.
- Engelsjerd JS, LaGrange CA. Penile cancer. (Updated 2021). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499930/>
- Hegarty PK, Eardley I, Heidenreich A et al. Penile cancer: Organ-sparing techniques. *BJU Int*. 2014; 114(6): 799-805. <https://doi.org/10.1111/bju.12338>
- Monstrey S, D'Arpa S, Claes K et al. Plastic surgery: Volume 4: Lower extremity, trunk, and burns, 2018; 13: 292-322.e3
- Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. European Association of Urology: Penile cancer. *Eur Urol*. 2015; 67: 142-150. <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>
- Zhu Y, Gu WJ, Xiao WJ et al. Important therapeutic considerations in t1b penile Cancer: Prognostic significance and adherence to treatment guidelines. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(2): 685-691.
- Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile cancer: Prevention and premalignant conditions. *Urology*. 2010; 76(2): S24-S35. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2010.04.007>
- Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann KP, Protzel C. The diagnosis and treatment of penile cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(39): 646-652. doi:10.3238/arztebl.2018.0646
- Thomas A, Necchi A, Muneer A et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 11. doi:10.1038/s41572-021-00246-5
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int. J. Cancer* 2005; 116(4): 606-616. doi:10.1002/ijc.21009
- Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E et al. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13(1). doi:10.1186/1471-2334-13-18
- De Martel C, Plummer M, Vignat J et al. World-wide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141: 664-670.
- NCCN Guidelines Version 2.2020 Penile Cancer.

28. Tang V, Clarke L, Gall Z et al. Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? BJU Int. 2014; 114(3): 340-343.
29. NCCN Guidelines Version 2.2020 Penile Cancer.
30. Raskin Y, Vanthoor J, Milenkovic U, Muneer A, Albersen M. Organ-sparing surgical and non-surgical modalities in primary penile cancer treatment. Curr Opin Urol. 2019; 29: 156-164.

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:

Angulo Lozano JC, Sánchez Musi LF, Racilla González R, Virgen Gutiérrez JF. Penile Cancer in a tertiary care hospital in Mexico City: Risk factors description and frequencies in Mexican population. An RANM. 2022;139(02): 186–201. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.org03

TRATAMIENTO DEL INSULINOMA MALIGNO CON RADIO- NÚCLIDOS: NUEVOS HORIZONTES

PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY FOR MALIGNANT INSULINOMA: NEW HORIZONS

Fernando Sebastián-Valles; Miguel Sampedro-Núñez; Mónica Marazuela

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España

Palabras clave:

Tumor
neuroendocrino;
Insulinoma;
Terapia con
radioligandos
dirigidos contra
receptores
peptídicos de
somatostatina
(PRRT).

Keywords:

Neuroendocrine
tumor;
Insulinoma;
Peptide receptor
radionuclide therapy
PRRT.

Resumen

El insulinoma maligno es un tumor neuroendocrino raro, de localización exclusiva en el páncreas, que se caracteriza por la presencia de hipoglucemia acompañada de secreción excesiva de insulina. Al tratamiento clásico con diazóxido, se han añadido los tratamientos con análogos de somatostatina (ASS), everolimus y más recientemente la terapia con radioligandos dirigidos contra receptores peptídicos de somatostatina (PRRT). Presentamos a una mujer de 49 años diagnosticada de insulinoma maligno en el contexto de hipoglucemia grave. Se le extirpa la masa pancreática mediante pancreatectomía total y se añaden al tratamiento ASS consiguiéndose un adecuado control de las hipoglucemias. Tras objetivarse progresión tumoral, se realiza tratamiento con 4 ciclos de PRRT con control sintomático, reducción de varias de las lesiones metastásicas y estabilización del resto, con muy buena tolerancia al tratamiento. La PRRT puede ser una buena alternativa para el tratamiento sintomático y etiológico del insulinoma maligno.

Abstract

Malignant insulinoma is a rare neuroendocrine tumor, located exclusively in the pancreas, characterized by severe hypoglycemia secondary to excessive insulin secretion. Somatostatin analogs (SSA) and everolimus have been added to the classic treatment with diazoxide in the last years. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) has also been recently tested in a few patients with insulinoma with apparently satisfactory results. We present a 49-year-old woman with a loss of consciousness in the context of severe hypoglycemia that was diagnosed of malignant insulinoma. She underwent tumor excision and a total pancreatectomy and after an extended hospital stay, she was discharged without hypoglycemia under treatment with ASS. After observing tumor progression, treatment with 4 cycles of PRRT was performed with symptomatic control, reduction of some of the metastatic lesions and stabilization of other lesions with excellent tolerance to treatment. PRRT is a possible alternative for the symptomatic and etiological treatment of malignant insulinoma.

INTRODUCCIÓN

El insulinoma es un tumor neuroendocrino raro, de localización exclusiva en el páncreas, que se caracteriza por una secreción excesiva de insulina. Se estima que el 10% de los insulinomas son malignos siendo la aparición de metástasis a distancia el criterio de malignidad (1,2). Los pacientes con insulinomas se presentan con un cuadro de hipoglucemia acompañada con niveles insulina y péptido C no suprimidos. El tratamiento de elección es la resección completa del tumor cuando ésta es posible. El manejo de la hipoglucemia suele obligar a la infusión de glucosa y al tratamiento con diazóxido (3). Si éste no es

eficaz la alternativa más utilizada son los análogos de somatostatina (ASS) (4). Si hay metástasis la terapia multimodal agresiva (incluyendo quimioembolización o radiofrecuencia) puede prolongar la supervivencia (5). El tratamiento quimioterápico clásico está cada vez más en desuso. En los últimos años se han utilizado tratamientos con inhibidores de la vía mTOR como el everolimus, pero su tolerancia y los resultados no los posicionan como tratamiento de elección (6). La aparición de la terapia con radioligandos dirigidos contra receptores peptídicos de somatostatina (PRRT) ha aportado grandes ventajas en el tratamiento del insulinoma maligno ya que puede atenuar los síntomas de hipoglucemia y detener la progresión tumoral, con una excelente tolerancia (7,8).

Autor para la correspondencia

Mónica Marazuela

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Princesa
Calle Diego de León 62 · 28006 Madrid

E-Mail: monica.marazuela@salud.madrid.org

TRATAMIENTO DEL INSULINOMA MALIGNO CON RADIONÚCLIDOS

Sebastián-Valles F, et al.
An RANM. 2022;139(02): 202 - 205

A continuación, mostramos un caso clínico de una paciente con un insulinoma maligno que fue tratada con distintas estrategias terapéuticas incluyendo PRRT.

CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años sin antecedentes de interés que a raíz de una caída con pérdida de conciencia en la vía pública, los Servicios de Emergencias le detectan una glucemia capilar de 49mg/dL. La paciente refería episodios de confusión y desorientación en los 4 meses previos que mejoraban tras la ingesta. A la exploración física presenta una masa palpable en epigastrio, no dolorosa, sin referir síndrome constitucional. Se detectan niveles de glucosa disminuidos de 37 mg/dL (74 - 106) con niveles no suprimidos de insulina de 14.2 uU/mL (2.6 - 24.9) y péptido C basal 4.04 ng/mL (1.10 - 4.40). Se inicia tratamiento con glucosa y posteriormente diazóxido en pauta ascendente con dificultades para el control de la glucemia. Se realiza TAC abdominal en el que se observa una tumoración hipervascular de 187 x 117 x 210 mm que se extiende desde el epigastrio, ocupando la cavidad abdominal hasta por debajo de la bifurcación de los grandes vasos con 5 lesiones hepáticas de 20 mm a 57 mm (Figura 1A). El examen histológico de la lesión realizado mediante aguja gruesa muestra celularidad neoplásica positiva para marcadores neuroendocrinos sinaptofisina y cromogranina positivos con TTF1 negativo y Ki67 de 10%.

La gammagrafía con pentetreotida con Indio 111 (OctreoScan) muestra una gran masa abdominal y pélvica hipercaptadoras, compatibles con patología tumoral con expresión de receptores de somatostatina; afectación ganglionar y hepática múltiple de tipo metastásico (Figura 1B). Se procede a realización de duodeno-pancreatec-

tomía total, esplenectomía, gastrectomía parcial y colecistectomía. Durante el periodo intraoperatorio la paciente presenta hemorragia masiva, peritonitis bacteriana y ascitis que son tratadas de forma conservadora.

La pieza quirúrgica muestra un tumor neuroendocrino (TNE) pancreático, bien diferenciado (WHO 2010), grado 2 (ENETS 2006), de 20 cm de diámetro máximo con invasión de la grasa peripaneocrática, extensa angioinvasión y metástasis en dos de quince ganglios linfáticos aislados con invasión extracapsular, con infiltración pared gástrica y metástasis hepáticas. Estadío pT3 N1M1. La hipoglucemia se controla mejor tras la cirugía y la paciente es dada de alta en tratamiento con lanreotida 120 mg mensuales.

Tras observarse progresión de la afectación metastásica 20 meses tras la cirugía se inician 4 ciclos de tratamiento con 200 mCi de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (LUTATHERA[®]) con buen control sintomático y buena tolerancia. En las pruebas de imagen de control 6 meses tras el último ciclo PRRT se objetiva disminución del tamaño de la principal LOE hepática, de algunas adenopatías paraaórticas y de los implantes peritoneales (Figuras 1).

En una analítica de control a los 11 meses del primer ciclo de tratamiento con PRRT se observa leucocitosis con 170.000 miles/mm³ leucocitos, siéndole diagnosticada Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con reordenación BCR-ABL positiva. La paciente inicia tratamiento quimioterápico con dasatinib 50mg cada 24 horas. A los 11 días de tratamiento ingresa por insuficiencia cardíaca y desarrolla shock séptico refractario, fallo multiorgánico y coma, falleciendo durante el ingreso. En todas las pruebas realizadas se observa un descenso o estabilización de las lesiones tumorales tras el tratamiento con PRRT. Una síntesis del desarrollo del caso se puede ver en Tabla 1.

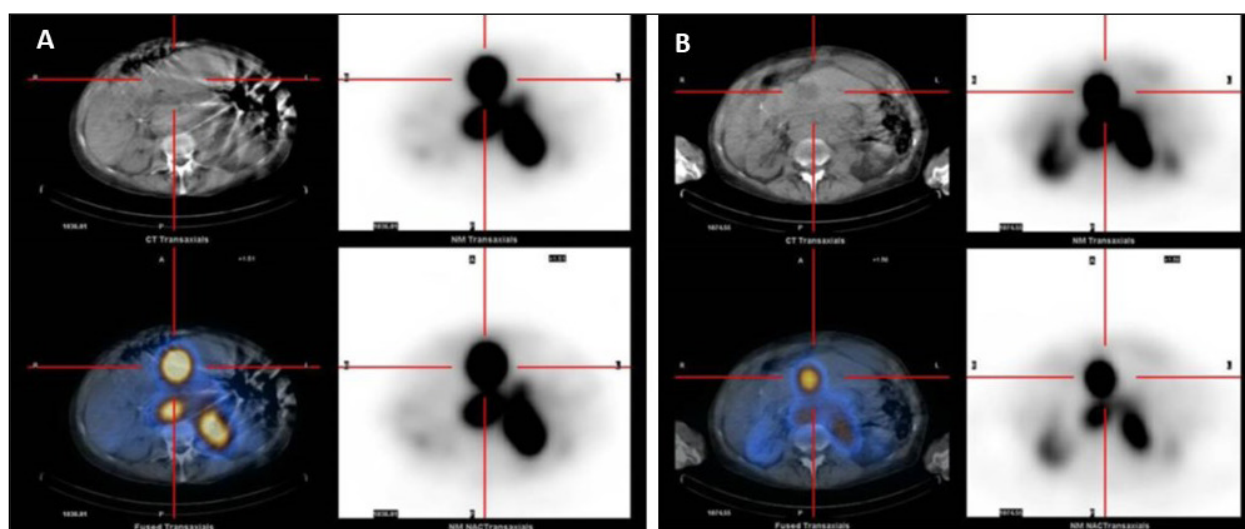


Figura 1: Tras 4 ciclos de tratamiento con 200 mCi de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (LUTATHERA[®]) se observa disminución del tamaño de la LOEs hepática, de algunas adenopatías paraaórticas y de los implantes peritoneales.

Tabla 1.-	
Mes 1	Mareo y caída en la calle con hipoglucemia. Diagnóstico de insulinooma maligno.
Mes 2	Resección tumoral. Pancreatectomía total. Ingreso hospitalario largo.
Mes 7	Alta hospitalaria. Hipoglucemias controladas con lanreotide.
Mes 17	Progresión metastásica en TAC y RMN.
Mes 21	Tratamiento con PRRT con buena tolerancia
Mes 31	Estabilidad e incluso regresión de algunas lesiones metastásicas. Buen estado general.
Mes 32	Leucocitosis. Diagnóstico de LMC.
Mes 33	Inicio tratamiento LMC. Ingreso por ICC.
Mes 35	Complicaciones en el ingreso. Fallecimiento.

Diagrama del tiempo con el curso clínico de la paciente. TAC: tomografía axial computerizada. RMN: resonancia magnética nuclear. PRRT: terapia con radionúclidos con receptor de péptidos. LMC: leucemia mieloide crónica. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

DISCUSIÓN

El insulinooma maligno es un tipo de tumor neuroendocrino muy infrecuente que presenta características particulares que suele presentarse con síntomas locales secundarios a enfermedad avanzada y con una secreción hormonal patológica que genera síntomas específicos de hipoglucemia acompañada de hiperinsulinismo endógeno. Para localizar el origen y extensión del tumor las técnicas diagnósticas más utilizadas son el TC abdominal y la gammagrafía con análogos de somatostatina, que es más útil en insulinoomas malignos que en insulinoomas benignos, donde casi un 60% son negativos en esta técnica.

En relación con el tratamiento del insulinooma, el diazóxido tiene una eficacia limitada y los efectos adversos son frecuentes. La presencia de receptores de somatostatina fundamentalmente en los insulinoomas malignos confiere gran utilidad a los ASS por su fácil administración, cómoda posología y buena tolerancia. No obstante, la eficacia limitada de sus efectos obliga a buscar alternativas (9).

El everolimus puede inducir hiperglucemia al inhibir la liberación de insulina por parte de las células beta a través de la vía AMPK (proteína quinasa activada por AMPc), y quizás también al causar resistencia periférica a la insulina (6). La mejora del control glucémico parece ser independiente de los cambios en la masa tumoral, lo que respalda un efecto directo sobre la liberación y función de la insulina. No obstante, la alta frecuencia y mala tolerancia de

los efectos adversos utilizando dosis máximas obliga frecuentemente a retirar el tratamiento de forma precoz (10).

Dada la baja prevalencia del insulinooma maligno la experiencia con radionúclidos en su tratamiento es aún limitada, no hay directrices específicas para este tipo de tumor en las guías de práctica clínica y no se menciona específicamente en los ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, cada vez son más habituales los casos y series de casos que informan del buen control sintomático sin efectos adversos e incluso estabilidad de las lesiones con la terapia con radionúclidos para el insulinooma maligno (7,10,11).

La paciente del caso que remitimos, presentó hipoglucemia con síntomas neuroglucopénicos (confusión, bradipsiquia) que revertían con la ingesta alimentaria. Los estudios analíticos confirmaron hipoglucemia con cifras elevadas de insulina lo que confirmaba la sospecha de hiperinsulinismo endógeno. La localización del tumor fue sencilla por la gran masa abdominal palpable en la exploración física, que se confirmó en el TAC de abdomen en el que se observaba una gran masa abdominal y pélvica junto con lesiones sugestivas de metástasis. La biopsia de la lesión confirmó el diagnóstico de tumor neuroendocrino maligno bien diferenciado.

El cuadro clínico de hipoglucemias graves se trató con diazóxido en el periodo preoperatorio y mejoró tras la cirugía siendo controlado con ASS. Sin embargo, la progresión de las adenopatías y metástasis hepáticas en las pruebas de imagen de

seguimiento a pesar de tratamiento con ASS obligó a explorar nuevos itinerarios terapéuticos. En este sentido la opción de tratamiento con 4 ciclos con 200 mCi de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE llevada a cabo a los pocos meses del diagnóstico de la progresión tumoral fue tolerada sin incidencias y la paciente disfrutó de un periodo de estabilidad clínica y buena calidad de vida. El TC de abdomen cinco meses tras el último ciclo de radionúclidos mostraba regresión de algunas de las lesiones tumorales y estabilidad del resto siendo el tiempo libre de progresión de 12 meses. Lamentablemente, a los pocos meses de la estabilización del insulinoma maligno, la paciente fue diagnosticada de leucemia mieloide crónica (LMC) e ingresó en el hospital donde falleció tras múltiples complicaciones derivadas de su delicado estado físico. Aunque la LMC ha sido descrita en casos anecdóticos tras tratamiento con PRRT, el escaso intervalo entre la terapia con PRRT y el desarrollo del LMC y la ausencia de tratamientos agentes alquilantes previos, no estarían a favor de esta hipótesis (12).

Este caso clínico muestra el papel que puede aportar la PRRT no sólo en el control glucémico sino también como tratamiento para la estabilización de la enfermedad oncológica en el insulinoma maligno. La estabilización e incluso regresión de lesiones en una paciente con una gran carga tumoral muestra el amplio potencial que puede presentar la terapia con radionúclidos para esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

La terapia con radioligandos dirigidos contra receptores peptídicos de somatostatina (PRRT) puede ofrecer beneficios en la disminución o estabilización de lesiones derivadas del insulinoma maligno, así como la mejoría clínica y de la tasa de hipoglucemias. La buena tolerancia al tratamiento, así como el control de síntomas lo postulan como una opción terapéutica de primer orden en el tratamiento del insulinoma maligno irreseccable.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Mercedes Mitjavila Casanovas del servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Puerta de Hierro su colaboración en el tratamiento de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl. 1):20-22.
2. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. *Cancer*. 2005;104(2):264-272.

3. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J*. 1997;73(864):640-641.
4. Krentz AJ, Boyle PJ, Macdonald LM, Schade DS. Octreotide: A long-acting inhibitor of endogenous hormone secretion for human metabolic investigations. *Metabolism*. 1994;43(1):24-31.
5. Okabayashi T. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829.
6. Cuesta Hernández M, Gómez Hoyos E, Marcuello Foncillas C, Sastre Valera J, Díaz Pérez JA. Insulinoma maligno avanzado. Respuesta y toxicidad con everolimus. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(1):e1-3.
7. Kumar S, Melek M, Rohl P. Case Report: Hypoglycemia Due to Metastatic Insulinoma in Insulin-Dependent Type 2 Diabetes Successfully Treated With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Front Endocrinol*. 2022;13:906012.
8. van Schaik E, van Vliet EI, Felders RA, et al. Improved Control of Severe Hypoglycemia in Patients with Malignant Insulinomas by Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3381-3389.
9. Fraenkel M, Ketzin Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR Inhibition by Rapamycin Prevents β -Cell Adaptation to Hyperglycemia and Exacerbates the Metabolic State in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):945-957.
10. Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(3):249-260.
11. Iglesias P, Martínez A, Gajate P, Alonso T, Navarro T, Díez JJ. Long-Term Effect of ¹⁷⁷Lu-Dotatate on Severe and Refractory Hypoglycemia Associated with Malignant Insulinoma. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(6):e330-3.
12. Kucukyurt S, Yagiz Ozogul Y, Ercaliskan A, Kabasakal L, Eskazan AE. Therapy-related chronic myeloid leukemia in a patient receiving peptide receptor radionuclide therapy for pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Rep [Internet]*. octubre de 2020 [citado 26 de julio de 2022];3(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1282>

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:

Sebastián-Valles F, Sampedro-Núñez M, Marazuela M. Tratamiento del Insulinoma maligno con radionúclidos: nuevos horizontes. *An RANM*. 2022;139(02): 202-205. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.cc01

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

NUEVA REVISTA

ANAL
RANM

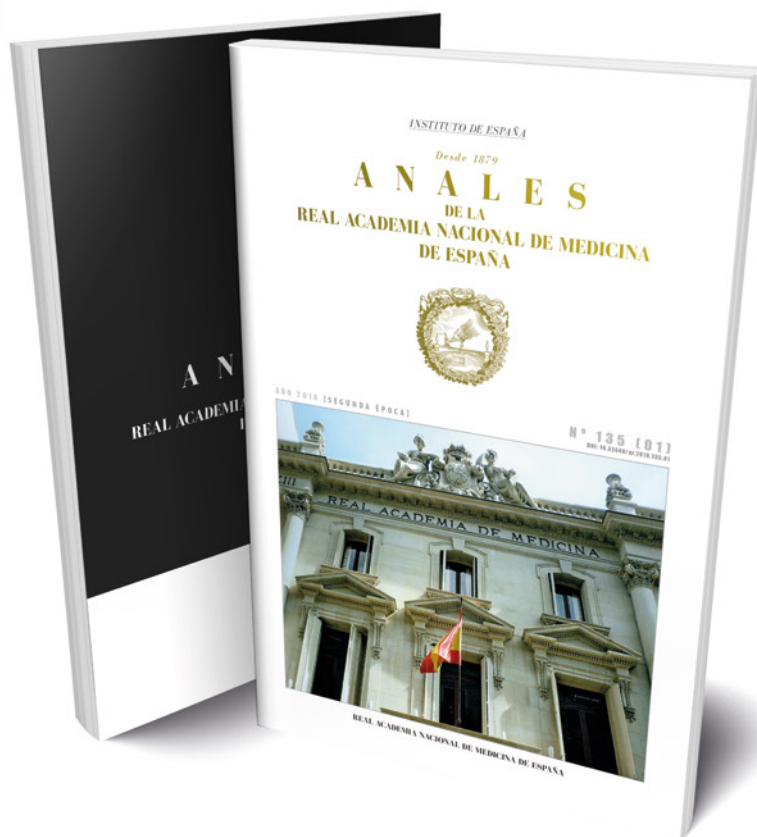


LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

