INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

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



Nº 139 (03)

An RANM AÑO 2022 [SEGUNDA ÉPOCA]



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

Consejo Editorial

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

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

Editores Asociados

José Tuells Hernández Académico Correspondiente

Directora Científica

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

Antonio Campos Muñoz Catedrático de Histología. Universidad de Granada

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

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

Carmen Ayuso García

Editora Jefe

Ana Mª Villegas Martínez Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Ana Mª Villegas Martínez Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

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

Julián García Sánchez Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Académica Correspondiente

Luis Donoso Bach Académico Correspondiente

Comité Científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José Luis Carreras Delgado · Medicina Física

Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez · Oftalmología

Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Enrique Moreno González · Cirugía General

Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad Complutense de Madrid

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería Sanitarias

Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y Parasitología Médica

Catedrática de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Enrique Blázquez Fernández \cdot 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 Geriatría Catedrático de Geriatría. 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

de Madrid

Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.

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

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

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

Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva

Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Jorge Alvar Ezquerra · 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 Embriologia 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 Oftalmologia de la Universidad Federal de Sao Paulo

José Halabe Cherem \cdot 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



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



indice

VEINTE AÑOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (2002-2022) TWENTY YEARS OF BIOMEDICAL NETWORK RESEARCH Pascual Vicente Crespo Ferrer	221
ADIPOQUINAS, ENVEJECIMIENTO Y DAÑO VASCULAR ADIPOKINES, AGEING, AND VASCULAR DAMAGE Carlos F. Sánchez Ferrer; Inés Valencia Fernández; Concepción Peiró Vallejo	223
DESARROLLO DE LOS CIRCUITOS BILATERALES DEL SISTEMA NERVIOSO: DESDE LOS MECANISMOS MOLECULARES AL CEREBELO	229
¿SE DEBERÍA INTEGRAR LA INVESTIGACIÓN EN LA FORMACIÓN DEL CIRUJANO?	236
LA LEY DE EUTANASIA UN AÑO DESPUÉS: LEGALIDAD Y DEONTOLOGÍA THE EUTHANASIA LAW ONE YEAR LATER: LEGALITY AND DEONTOLOGY María Castellano Arroyo; Ángel Hernández Gil	242
MEMORIAS SANITARIAS DE ANNUAL A ALHUCEMAS: LOS AVANCES MÉDICOS ENTRE 1921 Y 1925	250
RENDIMIENTO COGNITIVO EN INDIVIDUOS CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO DE ACUERDO A LA EDAD DE INICIO	254
DEEP LEARNING FOR CLINICAL IMAGE CLASSIFICATION OF GENITAL LESIONS CAUSED BY SEXUALLY	266
DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA EN ESPAÑA: TRES DÉCADAS DE ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y GENÉTICO INHERITED RETINAL DYSTROPHIES IN SPAIN: THREE DECADES OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, AND GENETIC STUDY Irene Perea-Romero; Lidia Fernández-Caballero; Ionut F Iancu; Cristina Rodilla; Inmaculada Martín-Mérida Almudena Ávila-Fernández; Berta Almoguera; Rosa Riveiro-Álvarez; María J Trujillo-Tiebas; Isabel Lorda-Sánchez; Saoud Tahsin-Swafiri; Fermina López-Grondona; Ana Isabel Sánchez; Fiona Blanco-Kelly; Marta del Pozo-Valero; Pablo Mínguez; JM Millán; Pilar Martín-Gutiérrez; Belén Jiménez-Rolando; Ester Carreño; Blanca García-Sandoval; Marta Cortón; Carmen Ayuso	274
FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORME. RELACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS Y LOS POLIMORFISMOS	285
EL BIENESTAR DEL CIRUJANO GINECOLÓGICO MEJORA CON LA CIRUGÍA ASISTIDA POR ROBOT	294
ESTUDIO PET-TC MULTITRAZADOR PARA CARACTERIZACIÓN DE MASA HEPÁTICA MULTITRACER PET-CT STUDY FOR CHARACTERIZATION OF LIVER MASS Antonio Cabrera Villegas; Xavier L. Boulvard Chollet; María Mangas Losada; Puy Garrastachu Zumaran; Roberto Delgado Bolton; Rafael Ramirez Lasanta	303
NORMAS DE PUBLICACIÓN	308

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de la términología médica, ANALES RANM recomienda consultar el Diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL



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





EDITORIAL

REVISTA FUNDADA EN 1879

VEINTE AÑOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (2002-2022)

TWENTY YEARS OF BIOMEDICAL NETWORK RESEARCH

Pascual Vicente Crespo Ferrer¹

¹ Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

El desarrollo de la investigación médica en España ha alcanzado en las últimas décadas un creciente y notable desarrollo y ello ha sido posible por la convergencia de dos procesos no siempre fáciles de implementar. En primer lugar, por su progresiva institucionalización en las distintas estructuras vinculadas al mundo sanitario y al de las ciencias de la salud y, en segundo lugar, por el desarrollo en nuestro País de algunos modelos pioneros en el fomento y la forma de llevar a cabo la investigación médica.

En efecto, en los últimos cuarenta años, un organismo como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), en cuyo origen está la figura del académico de la RANME José María Segovia de Arana, ha logrado hacer presente la investigación biomédica en los distintos niveles de la organización sanitaria y académica española y de dotar, además, a la misma de recursos humanos, técnicos y procedimentales muy innovadores. Y todo ello con independencia del organismo gubernamental en el que el FIS haya estado ubicado, desde el primitivo INSALUD hasta el actual Instituto de Salud Carlos III. En este sentido, y tras la progresiva creación en los años ochenta y noventa del pasado siglo de las unidades de investigación hospitalarias y de distintos programas de recursos humanos destinados a las mismas, se crean y ponen en marcha, en el año 2002, las denominadas redes de investigación cooperativas y, en el año 2004, los Institutos de Investigación Biosanitaria. En el origen de estas dos últimas modalidades esta la figura de Antonio Campos Muñoz, también académico de la RANME (1).

Al conmemorase los veinte años de la creación de las redes de investigación biomédica en España conviene reflexionar sobre su oportunidad y su vigencia. Las redes de investigación surgen como resultado de una triple coyuntura que el Instituto de Salud Carlos III supo ver e implementar. Por un lado el progresivo cambio de paradigma que, frente al modelo tradicional de investigación, comenzaba a configurarse entonces a través de lo que Michael Gibbons denominó modelo de investigación socialmente distributiva. Un modelo de investigación, que en el campo de la medicina, debía ser multidisciplinar, aproximarse a la solución de problemas médicos y generarse a través de redes mediante un continuo intercambio de conocimientos (2). El resultado que, por otra parte, ofrecía el mapa sobre la investigación española, que poseía entonces el instituto Carlos III, reflejaba además que la colaboración interregional de la investigación biomédica en España alcanzaba solo el 9,12% (3). La oportunidad que, en este contexto coyuntural, impulso definitivamente la posibilidad de implementar el novedoso programa de redes fue el pacto que firmó el Ministerio de Sanidad con Farmaindustria. Los fondos aportados por esta última fueron destinados a un organismo público, el Instituto de Salud Carlos III, para que este, a través del FIS, canalizara y priorizara la investigación sanitaria hacia los problemas de salud identificados en la agenda política sin que a este respecto la industria estableciera ningún condicionante. Fue entonces, en el año 2002 y en marco del contexto arriba descrito, cuando el Instituto Carlos III formuló su primera convocaría de redes de investigación cooperativa de Centros y de Grupos. Las redes podían estar integradas por unidades procedentes de distintos organismos -sanitarios, universitarios, centros de investigación, etc.- y dichas unidades debían pertenecer al menos a cuatro comunidades autónomas (BOE de 3 de abril de 2002) (4,5).

La convocatoria de redes de investigación supuso una apuesta decisiva por el nuevo modelo de investigación socialmente distributiva al que antes se hizo referencia. El haberlo realizarlo por convocatoria pública supuso además hacer partícipe a los investigadores en el diseño de las propias redes fomentando la colaboración de grupos consolidados y emergentes, de distintos lugares de España unidos por su interés, desde ángulos muy distintos -básicos, clínicos, epidemiológicos, etc.-, en un mismo problema de salud.

Tras una rigurosa evaluación internacional, realizada durante el verano de 2002, de las 224 redes presentadas a la convocatoria, fueron seleccionadas 69 redes que agruparon a 290 instituciones de toda España y a un conjunto 11.331 investigadores distribuidos en 1591 nodos. El modelo de redes implementado en nuestro País desarrollado en dicho año, fue positivamente valorado internacionalmente por revistas tan prestigiosas como The Lancet y Nature Medicine (6,7).

La voluntad sin embargo de que el proyecto de redes había venido para quedarse se puso de relieve de forma muy clara en el año 2003 al incorporarse como modelo de investigación biomédica, en una de las leyes sanitarias más importantes aprobadas por el parlamento en las últimas décadas. Se trata de la ley 16/2003 de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, en cuyo artículo 51 se determina que "el Instituto de Salud Carlos III fomentará el establecimiento de redes de investigación cooperativa, multidisciplinares e interinstitucionales, formadas por los centros o grupos de investigación acreditados y que dichas redes actuarán como estructuras de investigación y consulta científica y como tales podrán presentar proyectos conjuntos, acceder a financiación específica y participar en programas de investigación europeos" (8)

Desde entonces las redes constituidas, con sus lógicos cambios y adaptaciones (los consorcios CIBER), y los nuevos modelos desarrollados como la red nacional de BIOBANCOS o la reciente convocatoria de la red CERTERA para terapias avanzadas, han conformado y conforman gran parte del sistema investigador español en el ámbito de la biomedicina. Sus resultados en lo que ha sido impulso, cooperación y desarrollo de la investigación médica en España son del todo evidentes.

En el vigésimo aniversario de la creación de este exitoso modelo parece importante no solo ponerlo de relieve por lo que tiene de reconocimiento a todas las personas, instituciones y organismos que contribuyeron a implementarlo sino, también, porque al hacerlo reforzamos igualmente nuestra propia autoestima en lo que a la investigación biomédica y a los resultados logrados en estas últimas décadas se refiere. Y ello es importante recordarlo como fuente de estímulo y contrapunto positivo frente a la crítica genérica, fácil y quejosa que con tanta frecuencia acompaña a la investigación médica en España y que, a mi modo de ver, tanto lastra la motivación y la voluntad de nuestros médicos e investigadores más jóvenes.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

- Rodés Teixidor, J. Conmemoración del XXV aniversario del Fondo de investigación sanitaria. Anales RANM. 2006; 123:75-80
 2 Gibbons, M. Limoges, C. Nowotny H.
- 2 Gibbons, M. Limoges, C. Nowotny H. Schwartzman, S. Seot, P. Trow, M. The new production of knowledge. The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies Sage Publications Ltd. London. 1994

- Camí J, Suñén-Piñol, E. Mendez-Vazquez, R Mapa bibliométrico de España 1994-2002: biomedicina y ciencias de la salud. Med Clin 2005; 124:93-101
- ORDEN SCO/709/2002, de 22 de marzo, por la que se convoca la concesión de ayudas para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. BOE 80 de 3 de abril de 2002, 12742-12746
- Campos, A. Serendipia y planificación. La investigación en salud como modelo. En: El cuerpo que viene. Ed Alhulia. Granada .2011
- 6. Bosch, X. Spain launches a very modern model of research integration . Lancet. 2002; 359: 1415
- Bosch, X. Spain strives for its own excellence. Nature Med. 2003; 9: 378.
- 8. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE 128, de 29 de mayo de 2003. Art.51. 30

Si desea citar nuestro artículo:

Crespo Ferrer PV. Veinte años de investigación biomédica en red (2002-2022). An RANM. 2022;139(03): 221-222. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.ed01

REVISIÓN

ADIPOQUINAS, ENVEJECIMIENTO Y DAÑO VASCULAR

ADIPOKINES, AGEING, AND VASCULAR DAMAGE

Carlos F. Sánchez Ferrer¹; Inés Valencia Fernández¹; Concepción Peiró Vallejo¹

1. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Palabras clave:

Obesidad; Adipoquinas; Disfunción vascular; Senescencia; Visfatina; Dipeptidilpeptidasa-4.

Keywords:

Obesity; Adipokines; Vascular dysfunction; Senescence; Visfatin; Dipeptidylpeptidase-4.

Resumen

Las funciones fisiológicas de las adipoquinas en el metabolismo energético o la homeostasis cardiovascular, entre otras, son bien conocidas. En los últimos años, nuestro laboratorio ha proporcionado evidencia creciente del posible papel de las adipoquinas como mediadores de daño vascular, al inducir distintos mecanismos pro-inflamatorios y pro-senescentes. La secreción de adipoquinas como visfatina y dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) por el tejido adiposo, especialmente el visceral, está incrementada en pacientes obesos o con diabetes tipo 2. Ambas adipoquinas son enzimas metabólicamente activas, y es precisamente esta actividad la que induce la activación de receptores específicos, como los "toll like receptors" tipo 4 (TLR4) para visfatina y los "protease activated receptor 2" (PAR2) para DPP4. La estimulación de estos receptores pone en marcha mecanismos pro-inflamatorios y pro-senescentes como el factor nuclear de transcripción-κΒ (NF-κΒ) o la activación del inflamasoma NLRP3 ("nucleotide-binding, leucin-rich-repeat, pyrin domain containing 3"), una estructura celular que transforma las formas inmaduras de citoquinas clásicas en sus formas activas, interleuquina-1β (IL-1β) o interleuquina-18 (IL-18). Es importante resaltar, por tanto, que son estas citoquinas los efectores finales de las acciones deletéreas de las adipoquinas, y el bloqueo de las mismas puede ser una aproximación terapéutica de gran importancia. En nuestros experimentos, el antagonismo específico de los receptores para IL-1 con anakinra previene las respuestas inflamatorias y senescentes inducidas por visfatina y DPP4. Este hallazgo concuerda con los datos de otros investigadores y, especialmente, con los resultados del ensayo clínico CANTOS, que demuestra un efecto cardioprotector por la acción anti-inflamatoria del anticuerpo monoclonal anti-IL-1β canakinumab. Por otro lado, también hemos proporcionado evidencia experimental sobre las acciones inducidas por posibles adipoquinas vasculoprotectoras, como la angiotensina-(1-7) que, a través de la activación de receptores Mas, induce la expresión de klotho y la activación de mecanismos antioxidantes, como la conocida vía Nrf2-HO-1 ("nuclear factor erythroid-2 y hemoygenase-1").

Ahstract

The main physiologic function of adipokines on the energy metabolism and the cardiovascular homeostasis, among others, are well known. In the last years, our laboratory is providing increasing evidence about the possible role of adipokines as mediators of vascular damage, by inducing different pro-inflammatory and pro-senescent mechanisms. The secretion of adipokines like visfatin or dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) by adipose tissue, particularly by the visceral fat, is enhanced in obese and type 2 diabetic patients. Both adipokines are enzymes metabolically active that can induce the activation of specific receptors, namely type 4 "toll like receptors" (TLR4) for visfatin and "protease activated receptor 2" (PAR2) for DPP4. Stimulation of such receptors is triggering well known pro-inflammatory and pro-senescent mechanisms, like the nuclear transcription factor-kB (NF-kB) or the inflammasome NLRP3 ("nucleotide-binding, leucine-rich-repeat, pyrin domain containing 3"), a cell structure that transforms the immature forms of classic cytokines in their active derivates, interleukin-1 β (IL-1 β) or interleukin 18 (IL-18). It is worth to note that these classic cytokines are the final effectors for the harmful effects of the adipokines and its blockade can be a very relevant therapeutic approach. In our experiments, the specific antagonism of IL-1 receptors with anakinra prevents the inflammatory and senescent effects evoked by visfatin and DPP4. Moreover, this finding is in agreement with data from other researchers, as well as with the results of the CANTOS clinical trial, which demonstrate a very important cardioprotective cardiovascular effect mediated by the anti-inflammatory effect of the monoclonal antibody canakinumab. On the other hand, we have also provided experimental evidence about possible vasculopotective adipokines, such angiotensin-(1-7), which is able to induce, through activation of Mas receptors, the expression of klotho protein and the activation of antioxidant pathways, like the well known Nrf2-HO-1 ("nuclear factor erythroid-2 y hemoygenase-1").

INTRODUCCIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son factores de riesgo independientes para distintas enfermedades cardiovasculares, como hipertensión o aterosclerosis, con un papel relevante en el envejecimiento vascular acelerado. Su enorme difusión mundial (son las dos únicas enfermedades no infecciosas consideradas pandémicas por la OMS) convierte la patología cardiometabólica en un objetivo prioritario de la investigación biomédica. En este sentido, existe cada vez más evidencia acerca del papel de las adipocitoquinas o adipoquinas como nexo entre el tejido adiposo y el sistema cardiovascular. Se conoce que el tejido adiposo tiene un posible papel endocrino y más probablemente paracrino o autocrino, a través de la secreción de adipoquinas, moléculas de naturaleza y mecanismos muy diferentes, que modulan la función y estructura vasculares. En condiciones fisiológicas, es bien conocida la relación anatómica y funcional estrecha que unen al tejido adiposo y la vasculatura (Figura 1). Por un lado, el tejido adiposo está muy vascularizado y el mantenimiento de un flujo sanguíneo adecuado es esencial para abastecer al tejido y regular la función metabólica, la adipogénesis y el remodelado del tejido adiposo. Por otro lado, prácticamente todos los vasos sanguíneos están rodeados de tejido adiposo que produce gran cantidad de moléculas con actividad

vasocrina. Además, se conoce la conexión estrecha que existe entre el crecimiento del tejido adiposo y el desarrollo del árbol vascular intratisular. Se ha estudiado de modo particular la grasa periadventicial que rodea distintos lechos vasculares, como el epicárdico, así como el tejido adiposo subcutáneo y el visceral, los más abundantes. El perfil secretor de las adipoquinas es depósito-específico y se ha identificado al tejido adiposo visceral como el más estrechamente relacionado con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y el aumento del riesgo cardiovascular.

Se han descrito adipoquinas protectoras de la función vascular y de la sensibilidad a la insulina, secretadas por un tejido adiposo sano, como omentina y adiponectina (Figura 1), mientras que la grasa de sujetos obesos produce adipoquinas deletéreas, con capacidad pro-inflamatoria, tales como leptina, interleuquina- 1β (IL- 1β) o factor de necrosis tumorala (TNFa). Existe evidencia creciente de que estas adipoquinas inflamatorias producen disfunción endotelial, que es uno de los mecanismos tempranos de mayor importancia en el desencadenamiento de patología vascular. En este trabajo se va a prestar particular atención a dos adipoquinas relativamente recientes, como son la visfatina y la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4), que tienen en común la característica de poseer actividad enzimática (Figura 1).

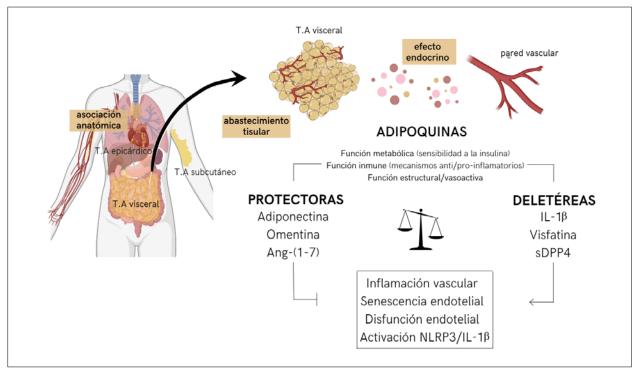


Figura 1. Conexión adiposo-vascular. En condiciones fisiológicas existe una conexión anatómica y funcional muy estrecha entre el tejido adiposo y la vasculatura, que se comunican bidireccionalmente. El tejido adiposo está muy vascularizado y se abastece de todo el árbol vascular intratisular. Por otro lado, el tejido adiposo ejerce un efecto endocrino y paracrino a través de la liberación de adipoquinas al torrente sanguíneo cumpliendo una función metabólica, inmune, estrucutural y vasoactiva. En condiciones patológicas, como en la obesidad o la diabetes tipo 2, el perfil secretor del tejido adiposo está desequilibrado, con una liberación más intensa de adipoquinas deletéreas (IL-1 β , visfatina o sDPP4) en detrimento de las adipoquinas protectoras (omentina, adiponectina o Ang-(1-7)). Esto altera el funcionamiento vascular a nivel local y sistémico, e incluso promueve el avance del envejecimiento vascular acelerado.

SÍNTESIS

La visfatina se describió inicialmente por Fukuara et al (1) en 2005 como una molécula incrementada en obesidad y diabetes tipo 2, con una estructura idéntica a la enzima nicotinamida fosforribosiltransferasa, capaz de transformar la nicotinamida en mononucleótido de nicotinamida y, por tanto, con un papel relevante en la producción de NAD (Nicotinamida adenina dinucleótido). Nuestro grupo demostró que esta sustancia produce inflamación en cultivos de músculo liso vascular humano (2) y disfunción endotelial en microvasos humanos y de rata (3), así como senescencia endotelial (4).

De modo interesante, nuestros datos (2) indican que la visfatina, a través de su actividad enzimática y mediante la producción de mononucleótido de nicotinamida, puede activar receptores específicos, denominados "toll like receptors" tipo 4 (TLR4) en la pared vascular, lo que activa el factor nuclear de transcripción-κΒ (NF-κΒ), que constituye un mecanismo esencial para desencadenar procesos inflamatorios.

Estudios más recientes indican asimismo la capacidad de esta adipoquina para inducir la activación del inflamasoma NLRP3 (siglas de la denominación inglesa "nucleotide-binding, leucinrich-repeat, pyrin domain containing 3") cuya relevancia en los procesos inflamatorios está siendo objeto de intensa investigación. Se trata de una estructura celular que tiene un papel esencial en la respuesta innata inmune, desencadenada por distintos mecanismos, y que se caracteriza por la activación de la enzima caspasa-1, que transforma las formas inmaduras de citoquinas clásicas, como pro-interleuquina 1 β o pro-interleuquina 1 β en sus formas activas, IL-1 β o IL-18 (5).

Nuestro grupo ha comprobado la capacidad de visfatina, tanto *in vitro* como *in vivo*, para activar el inflamasoma NLRP3, lo que conduce a inflamación, senescencia y, consecuentemente, disfunción vascular (6). Desde el punto de vista farmacológico, es interesante que estos efectos patológicos pueden ser bloqueados, o al menos reducidos, tanto *in vitro* como *in vivo*, por antagonistas de los receptores para IL-1β del tipo de anakinra, así como mediante el bloqueo farmacológico del ensamblaje del inflamasoma (6), lo que sugiere que el mediador final de estos procesos es la IL-1β producida por la activación de este complejo.

Una segunda adipoquina que se ha descrito más recientemente es la DPP4, una exopeptidasa bien conocida por los farmacólogos, ya que es crucial en la degradación de las incretinas y, en base a ello, es una diana farmacológica establecida, de modo que su inhibición por las gliptinas es un abordaje terapéutico de la diabetes tipo 2. En efecto, estos fármacos constituyen un grupo claramente establecido de antidiabéticos orales, dada su capacidad de incrementar los niveles endógenos de incretinas al reducir su inactivación.

En 2011, Lamers et al. (7) describieron que la forma soluble de la enzima (sDPP4) era una nueva adipoquina secretada por el tejido adiposo, especialmente la grasa visceral. Esta secreción era significativamente más alta en sujetos obesos o con diabetes tipo 2 y se correlaciona con resistencia de los tejidos a la insulina (8).

Poco después, en colaboración con estos investigadores, comprobamos que la sDPP4 era capaz de producir inflamación en cultivos de células musculares humanas, a través de la activación de un receptor denominado PAR2 (protease activated receptor 2), que modula respuestas inflamatorias en obesidad, enfermedades metabólicas y cáncer y que actúa como un sensor de enzimas proteolíticas generadas en infecciones (9). Asimismo, demostramos que sDPP4 produce disfunción endotelial actuando sobre dichos receptores PAR2 y activando la producción y liberación de tromboxano-A2 (10). Es interesante resaltar que las acciones deletéreas de sDPP4 dependen de su actividad enzimática y pueden ser antagonizadas con bloqueantes de esta actividad como las gliptinas (10, 11).

Recientemente, hemos descrito que este mismo mecanismo está implicado en la inducción de senescencia por sDPP4 en células endoteliales humanas cultivadas (11). Nuestros datos indican asimismo que sDPP4 es capaz de desencadenar el ensamblaje y activación del inflamasoma NLRP3, produciendo IL-1 β como efector final de las respuestas inflamatoria y senescente que, por tanto, son antagonizadas por el bloqueo de los receptores para IL-1 β (11).

Estos resultados pueden ser aplicables también en pacientes obesos. Para estudiar este aspecto, se utilizaron biopsias de epiplon de pacientes con normopeso y obesos (con índice de masa corporal (IMC) inferior o superior a 30 kg·m⁻², respectivamente) para analizar por una parte la reactividad vascular en microvasos mesentéricos humanos y, por otra, extraer RNA de la grasa visceral (11). Se observó que, en microvasos mesentéricos de pacientes con IMC< 30 kg·m⁻², sDPP4 produce disfunción endotelial que puede ser antagonizada por gliptinas (es decir, depende de su acción enzimática), mientras que en los microvasos de pacientes obesos ya existe, en condiciones basales, un importante grado de disfunción endotelial que se correlaciona claramente con el índice de masa corporal y que se revierte cuando los vasos se incubaron previamente con una gliptina (11).

Conforme a lo previamente reportado (7), en la grasa visceral de estos pacientes obesos hay unos niveles aumentados de mRNA para DPP4 en comparación con los pacientes delgados. Además, estos mayores niveles del mensajero para la DPP4 presentan una clara correlación positiva con el índice de masa corporal y, de manera muy interesante, una correlación inversa con el grado de disfunción endotelial (11).

También se determinó, en la grasa visceral de estos pacientes, la expresión de mRNA para marcadores

de senescencia celular, como p53, p21 y p16, así como de componentes del inflamasoma, como NLRP3, IL-1 β e IL-18. Todos ellos estaban significativamente incrementados en pacientes obesos respecto del grupo control y mostraban buenas correlaciones positivas con el índice de masa corporal y negativas con la función endotelial (11).

En definitiva, los datos indican claramente que en la grasa visceral de pacientes obesos existe un aumento en la expresión de DPP4 que se asocia tanto a la disfunción endotelial como a los marcadores de senescencia o los componentes del inflamasoma NLRP3. Por tanto, de acuerdo a los resultados descritos en cultivos celulares, proponemos que estos fenómenos están relacionados, de modo que los mayores niveles de DPP4 desencadenan mecanismos pro-inflamatorios, incluyendo la activación del inflamasoma, que en última instancia libera IL-1 β , induce senescencia e interfiere con la función endotelial (11).

Existen distintos trabajos que apoyan esta hipótesis. Así, en 2007 se demostró que el antagonista del receptor para IL-1 anakinra mejora distintos parámetros clínicos pacientes diabéticos (12), aunque en este estudio no se analizó su posible beneficio en la función vascular. Un tiempo después, nuestro grupo demostró que este fármaco puede prevenir la disfunción vascular observada en un modelo experimental de diabetes mellitus, lo que estaba relacionado con una menor respuesta inflamatoria en la pared vascular (13). Posteriormente, en 2017, se publicó un importante ensayo clínico, denominado CANTOS (14), analizando el papel de canakinumab, un anticuerpo monoclonal específico contra la IL-1β, en pacientes con patología cardiovascular en los que se demostró una menor reincidencia de infarto de miocardio e ictus y una reducción de la mortalidad cardiovascular (14). Es interesante resaltar que en estos pacientes no se modificaron los niveles de LDL o HDL, pero sí se observó una disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, un marcador de inflamación. Es decir, la protección que ofrece canakinumab obedece a su capacidad para reducir la respuesta inflamatoria y no está relacionada con el control de factores clásicos de riesgo cardiovascular, como los niveles de colesterol (14) o la presión arterial (15).

Otros estudios realizados en nuestro laboratorio sugieren también la existencia de adipoquinas cardioprotectoras, entre las que cabe destacar la angiotensina-(1-7) o Ang-(1-7), un péptido del sistema renina-angiotensina-aldosterona que actúa como un antagonista fisiológico del efector final de este sistema, la angiotensina-II (Ang-II). Así, la Ang-II es vasoconstrictora, pro-fibrótica y pro-inflamatoria, mientras que la Ang-(1-7) es vasodilatadora, anti-fibrótica y anti-inflamatoria (16). En nuestro caso, hemos demostrado que la Ang-(1-7) previene la disfunción endotelial y la inflamación vascular a través de su interacción con receptores específicos

asociados a proteínas G, los receptores Mas (17, 18, 19). Además, no sólo antagonizan los efectos de la Ang-II, sino que también pueden prevenir los efectos inflamatorios y pro-senescentes de citoquinas como la IL-1 β (20), es decir, pueden tener un efecto protector de amplio espectro y no solamente limitado al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Adicionalmente, nuestros datos indican (20) que dichos efectos protectores de Ang-(1-7) pueden estar mediados por su capacidad de incrementar la expresión de una proteína con capacidad anti-envejecedora, denominada klotho (21, 22). Esta proteína, a su vez, activa la vía Nrf2-HO-1 ("nuclear factor erythroid-2 y hemoxygenase-1"), un mecanismo citoprotector frente a estímulos pro-oxidantes ampliamente descrito (20, 22).

CONCLUSIONES

En definitiva, el trabajo de nuestro laboratorio en los últimos años ha proporcionado evidencia creciente del posible papel de las adipoquinas como mediadores de daño vascular, al inducir distintos mecanismos pro-inflamatorios y pro-senescentes. Así, la secreción de las adipoquinas visfatina y DPP4 por el tejido adiposo, especialmente el visceral, está incrementada en pacientes obesos o con diabetes tipo 2. Ambos compuestos son enzimas metabólicamente activas, y activan receptores específicos, como son TLR4 para visfatina y PAR2 para DPP4 (Tabla 1). Es la estimulación de estos receptores la que pone en marcha mecanismos pro-inflamatorios y pro-senescentes clásicos, como NF-κB, pero también desencadena la activación del inflamasoma NLRP3, una estructura celular que transforma las formas inmaduras de citoquinas clásicas, como pro-IL-1β o pro-18 en sus formas activas, IL-1β o ĨL-18.

Es importante resaltar, por tanto, que son estas citoquinas clásicas los efectores finales de las acciones deletéreas de las adipoquinas y, consecuentemente, el bloqueo de las mismas puede ser una aproximación terapéutica de gran importancia. En nuestros experimentos, el antagonismo de los receptores para IL-1 previenen las respuestas inflamatorias y senescentes inducidas por visfatina y DPP4. Este hallazgo que concuerda con los datos de otros investigadores y, de modo especial, con los resultados del ensayo clínico CANTOS, que demuestra un efecto cardioprotector muy importante por la acción anti-inflamatoria del anticuerpo monoclonal anti-IL-1β canakinumab.

Por otro lado, también hemos proporcionado evidencia experimental sobre las acciones inducidas por posibles adipoquinas vasculoprotectoras, como la Ang-(1-7) que, a través de la activación de receptores Mas, parecen inducir la expresión de klotho y la activación de mecanismos antioxidantes, como la Nrf2-HO-1 (Tabla 1).

Adipoquina	Descripción	Receptor principal	Efectos a nivel vascular	Posible intervención Farmacologica
Visfatina	Fukuhara et al., 2005 (1)	TLR4	 Inflamación músculo liso vascular (2) Disfunción endotelial (6) Senescencia endotelial (4) Activación TLR4/ inflamasoma NLRP3/ IL-1β (6) 	FK866 TAK242 MCC950 Anakinra
sDPP4	Lamers et al., 2011 (7)	PAR2	 Inflamación músculo liso vascular (9) Disfunción endotelial (10, 11) Senescencia endotelial (11) Activación PAR2/ inflamasoma NLRP3/ IL-1β (10, 11) 	Linagliptina GB83 MCC950 Anakinra
Ang-(1-7)	Schiavone et al., 1988 (23)	Mas	 Efecto antiinflamatorio (19) Efecto antioxidante (19) Prevención disfunción endotelial (17, 18) Efecto antisenescente (20) Bloqueo activación inflamasoma NLRP3/IL-1β (20) 	Análogos Ang-(1-7) Agonistas Mas

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Plan Nacional de I+D del Ministerio de Economía (SAF2017-84776-R y PID2020-115590RB-100/ AEI/10.130 39/501100011033),Boehringer Ingelheim España S.A. el Ministerio de Educación (FPUMECD, FPU16/0261;

Juan de la Cierva Incorporación (IJCI-2015-24474), el Fondo Social Europeo y la Comunidad de Madrid (PEJ-2018-AI/SAL-9955 and PEJ-2017-AI/SAL-6867) y la Universidad Autónoma de Madrid (FPI-UAM, SFPI/2016-00981 y SFPI/2020-00053).

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005; 307(5708):

- 426-430. doi: 10.1126/science.1097243.
- Romacho T, Azcutia V, Vázquez-Bella M et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. Diabetologia. 2009; 52(11): 2455-2463. doi: 10.1007/s00125-009-1509-2.
- 3. Vallejo S, Romacho T, Angulo J et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. PLoS One. 2011; 6(11): e27299. doi: 10.1371/journal.pone.0027299.
- Villalobos LA, Uryga A, Romacho T et al. Visfatin/Nampt induces telomere damage and senescence in human endothelial cells. Int J Cardiol. 2014; 175(3): 573-575. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.05.028.
- 5. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role
- of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: a systematic review. Metabolism. 2017; 74: 1-9. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.002
- Romacho T, Valencia I, Ramos-González M et al. Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. Sci Rep. 2020; 10(1): 5386. doi: 10.1038/s41598-020-62190-w.
- 8. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome.. Diabetes. 2011; 60(7): 1917-1925. doi: 10.2337/db10-1707.
- Sell H, Blüher M, Klöting N et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. Diabetes Care. 2013; 36(12): 4083-4090. doi: 10.2337/dc13-0496.
- Wronkowitz N, Görgens SW, Romacho T et al. Soluble DPP4 induces inflammation and proliferation of human smooth muscle cells via protease-activated receptor 2. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(9): 1613-1621. doi: 10.1016/j.bba-dis.2014.06.004.
- 11. Romacho T, Vallejo S, Villalobos LA et al. Soluble dipeptidyl peptidase-4 induces microvascular endothelial dysfunction through proteinase-activated receptor-2 and thromboxane A2 release. J Hypertens. 2016; 34(5): 869-876. doi: 10.1097/HJH.00000000000000886.
- Valencia I, Vallejo S, Dongil P et al. DPP4 promotes human endothelial cell senescence and dysfunction via the PAR2-COX-2-TP axis and NLRP3 inflammasome activation. Hypertension. 2022; 79(7): 1361-1373. doi: 10.1161/HYPER-TENSIONAHA.121.18477.
- 13. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2007. 12; 356(15): 1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
- Vallejo S, Palacios E, Romacho T, Villalobos L, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. Cardiovasc Diabetol. 2014. 18; 13: 158. doi: 10.1186/s12933-014-0158-z.

- 15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017. 21; 377(12): 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
- 16. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T et al. Effects of interleukin-1β inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk: a secondary analysis of CANTOS. Hypertension. 2020; 75(2): 477-482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642.
- 17. Santos RA. Angiotensin-(1-7). Hypertension. 2014; 63(6): 1138-1147. doi: 10.1161/HYPER-TENSIONAHA.113.01274.
- Peiró C, Vallejo S, Gembardt F. Endothelial dysfunction through genetic deletion or inhibition of the G protein-coupled receptor Mas: a new target to improve endothelial function. J Hypertens. 2007; 25(12): 2421-2425. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f0143c.
- 19. Peiró C, Vallejo S, Gembardt F et al. Complete blockade of the vasorelaxant effects of angiotensin-(1-7) and bradykinin in murine microvessels by antagonists of the receptor Mas. J Physiol. 2013. 1; 591(9): 2275-2285. doi: 10.1113/jphysiol.2013.251413.
- Villalobos LA, San Hipólito-Luengo Á, Ramos-González M et al. The Angiotensin-(1-7)/Mas axis counteracts angiotensin ii-dependent and -independent pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells. Front Pharmacol. 2016. 15; 7: 482. doi: 10.3389/fphar.2016.00482.
- Romero A, Dongil P, Valencia I et al. Pharmacological blockade of NLRP3 inflammasome/IL-1β-positive loop mitigates endothelial cell senescence and dysfunction. Aging Dis. 2022. 1; 13(1): 284-297. doi: 10.14336/AD.2021.0617.
- 22. Takahashi Y, Kuro-O M, Ishikawa F. Aging mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000. 7; 97(23): 12407-12408. doi: 10.1073/pnas.210382097.
- Romero A, San Hipólito-Luengo A, Villalobos L et al. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis protects from endothelial cell senescence via klotho and Nrf2 activation. Aging Cell. 2019. e12913. doi: 10.1111/acel.12913.
- 24. Schiavone MT, Santos RA, Brosnihan KB, Khosla MC, Ferrario C.M. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85(11): 4095-4098. doi: 10.1073/pnas.85.11.4095.

Si desea citar nuestro artículo: Sánchez Ferrer CF, Valencia Fernández I, Peiró Vallejo C. Adipoquinas, envejecimiento y daño vascular. An RANM. 2022;139(03): 223–228.

DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev01

REVISIÓN

ATERALES DEL SISTEMA

DESARROLLO DE LOS CIRCUITOS BILATERALES DEL SISTEMA NERVIOSO: DESDE LOS MECANISMOS MOLECULARES AL CEREBELO Y SU IMPLICACIÓN EN TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

DEVELOPMENT OF BILATERAL CIRCUITS OF THE NERVOUS SYSTEM: FROM MO-LECULAR MECHANISMS TO THE CEREBELLUM AND ITS IMPLICATION IN NEURO-DEVELOPMENTAL DISORDERS

Juan Antonio Moreno Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias de Alicante, Universidad Miguel Hernández-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UMH-CSIC), San Juan de Alicante, Alicante, España.

Palabras clave:

Axones comisurales; Circuitos bilaterales; Netrina-1; Cerebelo.

Keywords:

Commissural axons; Bilateral circuits; Netrin-1; Cerebellum.

Resumen

El cerebro es el órgano más complejo que poseemos y es el que nos define como seres humanos. Es la base de la inteligencia, de nuestros pensamientos y recuerdos. Además, interpreta el mundo a través de los sentidos, inicia movimiento y controla nuestros comportamientos.

El funcionamiento de este órgano se basa en el correcto establecimiento de los patrones de conectividad entre los millones de neuronas que lo componen, permitiendo una comunicación precisa y eficiente entre ellas.

Estas redes neuronales emergen durante el desarrollo embrionario y postnatal. La formación adecuada de estas conexiones requiere de diversos eventos orquestados de forma muy precisa y que están controlados por mecanismos moleculares específicos. Por tanto, alteraciones en estos eventos tempranos darán lugar a patologías cerebrales y trastornos complejos.

En las últimas décadas, se ha logrado un gran progreso en la identificación y comprensión de los mecanismos de acción de las moléculas que dirigen el desarrollo de los axones y de los circuitos neurales. Sin embargo, el rol que juegan *in vivo* en muchos aspectos de la formación de circuitos neuronales sigue siendo, en gran parte, desconocido, particularmente cómo la alteración temprana de esa conectividad deriva en patologías complejas del neurodesarrollo.

En este artículo, destaco parte de mis contribuciones y avances recientes que arrojan luz sobre la complejidad de los mecanismos que regulan la guía de los axones y ensamblaje de los circuitos bilaterales del sistema nervioso central. Además, discuto cómo la comprensión del desarrollo de los circuitos bilaterales del cerebelo es fundamental para comprender la aparición de diversas patologías del neurodesarrollo.

Ahstract

The brain is the most complex organ we have, and it is the one that defines us as human beings. It is the basis of intelligence, of our thoughts and memories. In addition, it interprets the world through the senses, initiates movement and controls our behaviors. The correct functioning of this organ is based on the correct establishment of connectivity patterns between the millions of neurons which enable a precise and efficient communication between them.

These neural networks emerge during embryonic and postnatal development. The formation of proper neuronal circuitry relies on diverse and very precisely orchestrated events controlled by specific molecular mechanisms. Therefore, failures in these early events will lead to brain pathologies and complex disorders.

In the last decades, remarkable progress has been made in identifying and in understanding the mechanisms of action of the molecular that direct axon and neural circuitry development. However, their role *in vivo* in many aspects of neural circuit formation remains largely unknown, particularly how the impairment of this initial connectivity derives in complex neurodevelopmental pathologies.

Here, I highlight part of my contributions and recent advances that shed light on the complexity of mechanisms that regulate axon guidance and the wiring of the bilateral circuits of the central nervous system. Furthermore, I discuss about how understanding the development of bilateral circuits of the cerebellum is essential to understand the emergence of diverse neurodevelopmental pathologies.

Autor para la correspondencia

INTRODUCCIÓN

El Sistema nervioso central (SNC), de todas las especies con simetría bilateral, contiene un tipo particular de neuronas denominadas comisurales, las cuales extienden sus axones a través del eje de simetría, la línea media, y conectan con otras localizadas en el lado opuesto.

Estos circuitos juegan un papel crítico en la coordinación e integración de la información originada en ambos lados del cuerpo, siendo así esenciales para múltiples funciones, tales como respuestas motoras, visión binocular o audición.

Durante las últimas décadas, multitud de estudios se han centrado en entender cómo esos axones son capaces de alcanzar y de navegar dianas intermedias, como la línea media ventral o placa del suelo durante el desarrollo del SNC de vertebrados. Esta placa del suelo una estructura glial especializada transitoria que desempeña un papel crucial en la regionalización dorsoventral del tubo neural, así como en la migración celular y la guía del crecimiento axonal.

Todos esos trabajos han contribuido ampliamente a incrementar nuestro conocimiento sobre cómo se forman los circuitos neuronales y han permitido identificar las moléculas que guían la formación de los circuitos en vertebrados durante el desarrollo temprano.

La teoría neurotrófica de Cajal

Uno de los grandes descubrimientos de D. Santiago Ramón y Cajal fue el cono de crecimiento(1). Lo describió como una estructura con forma de cono que se encuentra en el extremo de los procesos celulares en crecimiento y que determinaría los movimientos de este para alcanzar sus dianas sinápticas.

Cajal mostró un profundo interés en entender cómo las neuronas se organizaban durante el desarrollo. "Una de las cuestiones más arduas que nos plantea la histogénesis nerviosa, es la de averiguar en virtud de qué mecanismos crecen las dendritas y los axones adoptando direcciones prefijadas, y estableciendo sin revueltas ni equivocaciones, como guiadas por una fuerza inteligente, conexiones con determinados elementos nerviosos o extra-nerviosos..."- según sus propias palabras(2).

Estas observaciones junto a sus estudios en la médula espinal del embrión de pollo llevaron a Cajal postular la "Teoría neurotrófica"(2). En ésta Cajal sugería que, entre otros, los axones comisurales de la médula espinal en desarrollo se orientarían y alcanzarían sus dianas al ser atraídos a distancia mediante la secreción de sustancias químicas que formarían gradientes atractivos (quimiotropismo). Y serían los conos de crecimiento quienes, además, proporcionarían esa sensibilidad quimiotáctica a las neuronas en desarrollo.

Netrina-1, la primera molécula quimiotrópica

La primera evidencia de quimiotropismo aplicado al SNC de vertebrados surgió de experimentos *in vitro* dónde se confrontaba un explante dorsal de médula espinal de embrión de rata con un fragmento de la placa de suelo.

Tras cultivarlo, se observó que axones del explante emergían y se dirigían de forma preferente hacia la placa del suelo. Por consiguiente, este crecimiento de los axones comisurales también se estimulaba al cultivar los explantes dorsal de la médula espinal con medio de cultivo condicionado, en el cual se había cultivado previamente células de la placa del suelo(3).

Todos estos resultados apoyaban la idea de que la placa del suelo secretaba moléculas de guía capaces de dirigir la extensión de los axones comisurales.

Las evidencias *in vivo* se observaron al utilizar ratones modelos en los que se alteraba el desarrollo de la placa del suelo, y dónde los axones comisurales mostraban defectos en su trayectoria(4-6).

Pocos años después, los esfuerzos se centraron en determinar la identidad de esa molécula quimioatrayente presente en la placa del suelo. De esta forma, se aislaron dos proteínas, netrina-1 y netrina-2, en base a su capacidad de mimetizar el efecto de la placa del suelo(7).

En los estudios de expresión de estos genes, se observó que, en la médula espinal del embrión de pollo, netrina-1 estaba específicamente expresada por la placa del suelo, mientras que netrina-2 está expresada en los dos tercios ventrales de la médula espinal, excluyendo la placa del suelo(7).

Todo ello llevó a proponer un modelo, por el cual netrina-1 secretada por la placa del suelo actuaría como una molécula quimiotrayente que guiaría a larga distancia a los axones comisurales en la médula espinal.

Las evidencias *in vivo* para esta actividad propuesta para netrina-1 vinieron del estudio fenotípico de los ratones mutantes para netrina-1 y en los cuales se observó que la mayoría de los axones comisurales proyectan de forma anómala y fallan en alcanzar y en cruzar la línea media ventral(8,9).

Desde ese momento, ha sido involucrada como molécula de guía en múltiples regiones del cerebro actuando sobre multitud de tipos celulares. Así, netrina-1 se convirtió en una de las proteínas mejor estudiadas no sólo en el campo de la guía de los axones, sino que también se ha descrito que juega diferentes papeles en la formación del sistema nervioso, tales como sinaptogénesis(10-12), migraciones neuronales(13,14), supervivencia(15) o regeneración(16)

Nuevo modelo para la guía de los axones comisurales

Diversos estudios recientes, entre los que se incluye mi trabajo, han cuestionado la prevalencia de la acción quimiotrópica de netrina-1 y han revisado este mecanismo de larga distancia en la guía de los axones comisurales *in vivo*. En el rombencéfalo y en la médula espinal del embrión de ratón, netrina-1 está expresada por las células de la placa del suelo, pero también por los progenitores neurales (glía radial) de la zona ventricular(9,17,18).

A su vez, el patrón de distribución de la proteína netrina-1 es particularmente diferente al de su transcrito, el ARN. La proteína se acumula principalmente en la región más lateral de la superficie pial y esta además presente en los axones(17–19).

La hipótesis inicial nos sugería que la presencia de netrina-1 en la región lateral sería debida a la geometría bipolar de la glía radial, de forma que esta transportaría o secretaría netrina-1 en esa región. Para demonstrar el origen de esta netrina-1 y su posible contribución a la guía de los axones comisurales utilizamos una estrategia genética que permitía eliminar de forma específica cada una de las fuentes de netrina-1, la de la placa del suelo y la de la zona ventricular.

En ausencia de netrina-1 en la placa del suelo, netrina-1 se distribuye de forma normal fuera de la línea media, confirmando así que el origen de dicha proteína era la zona ventricular.

Además, en el rombencéfalo, los fenotipos presentes en el mutante de netrina-1, como la proyección anómala en dirección dorsal, la desfasciculación y la ausencia de cruce en la línea media, solo se observaron cuando netrina-1 era eliminada de la zona ventricular y no de la placa del suelo(17,20).

De esta forma, propusimos que la fuente crítica de netrina-1 que guía los axones comisurales era la glía radial de la zona ventricular y no la placa del suelo, como se había sugerido previamente (Figura 1).

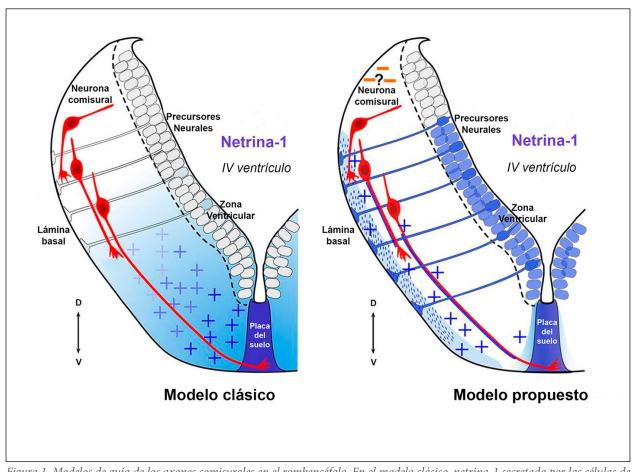


Figura 1. Modelos de guía de los axones comisurales en el rombencéfalo. En el modelo clásico, netrina-1 secretada por las células de la placa del suelo difundiría formando un gradiente ventro-dorsal que atraería ventralmente los conos de crecimiento de los axones comisurales. En el modelo propuesto, los axones comisurales se extenderían por contacto a través de un sustrato rico en netrina-1 formado por su unión con la lámina basal y la matriz extracelular. Esta netrina-1 estaría producida por los precursores neuronales de la zona ventricular o glía radial, los cuales se extienden desde la zona ventricular a la superficie pial. Los axones también capturarían netrina-1 y establecerían una vía repleta de netrina-1 que también podría guiar otros axones.

Figura y legendas adaptadas de Dominici, Moreno-Bravo et al., Floor-plate-derived netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance(2017) Nature. doi: 10.1038/nature22331.

Esta netrina-1 de la superficie pial promovería la extensión de los axones comisurales de forma fasciculada y dirigida hacia la línea media ventral. Así, netrina-1 dirige la extensión de los axones comisurales del rombencéfalo por un mecanismo de acción que dirigiría el crecimiento de estos por contacto de una superficie permisiva o atractiva (haptotaxis) en vez de por un efecto quimiotrópico a larga distancia(17,18).

En particular, en la médula espinal, aunque la netrîna-1 derivada de la zona ventricular actuaría como fuente principal, los defectos presentes en su ausencia son menores que en el caso del rombencéfalo(21). La ausencia de netrina-1 en ambas fuentes es requerida para evitar el cruce de la línea media. Además, la netrina-1 derivada de la placa del suelo podría estar afectando algunos aspectos relacionados con la fasciculación de los axones comisurales y del cruce de la línea media(22). De esta forma, nuestro trabajo demostraba que ambas fuentes de netrina-1 estarían actuando de forma sinérgica en la guía de los axones comisurales de la médula de espinal. Lo que a su vez sugiere que los mecanismos de guía entre el rombencéfalo y la médula espinal difieren. Estas diferencias podrían ser debidas tanto al tamaño de ambas estructuras en el momento de la extensión de los axones comisurales como a su trayectoria.

Por un lado, en el rombencéfalo dicha extensión se origina muy lejos de la línea de media ya que tiene un mayor tamaño que la médula espinal. De esta forma, la influencia de la placa del suelo sería menor. Además, los axones comisurales del rombencéfalo siguen, principalmente, una trayectoria circunferencial, lo que haría que la netrina-1 distribuida a lo largo de la superficie pial (la de origen ventricular) fuera requerida para toda su extensión. Sin embargo, los axones de la médula espinal tienen que separarse de la superficie pial para alcanzar la placa del suelo. Todo ello podría explicar el hecho de que la netrina-1 derivada de la zona ventricular sea una fuente preponderante para la guía de los axones comisurales en el rombencéfalo y en la médula espinal, y que la netrina-1 de la placa del suelo pueda contribuir en la guía de dichos axones incluso teniendo un efecto a distancia. Sin embargo, aún siguen sin existir evidencias in vivo de que los axones detecten netrina-1 en solución (quimiotaxis) en vez de que lo hagan cuando ésta se encuentra unida a un sustrato (haptotaxis)(21,22).

La navegación defectuosa de los axones comisurales se ha observado en diversos tipos de trastornos del neurodesarrollo que se sospecha que tienen un origen en la alteración temprana de la formación de los circuitos neuronales. Además, de caracterizaciones de mutaciones humanas en genes que codifican para receptores asociados a la función de netrina-1, como Dcc o Robo3, y cuya alteración deriva en déficits funcionales(23), han derivado en nuevas relaciones entre la patología y la guía de los axones durante el desarrollo temprano.

El entendimiento de los déficits funcionales asociados a las patologías del neurodesarrollo requiere de un estudio continuo y más profundo de cómo los circuitos comisurales se forman en estas situaciones fisiopatológicas.

Y una de las regiones que merece una mayor atención es el cerebelo. A pesar de haber sido objeto de interés en investigaciones durante siglos, el cerebelo sigue siendo una parte del SNC relativamente inexplorada y su posible implicación en algunas patologías requiere de un estudio más profundo desde una perspectiva del neurodesarrollo

El cerebelo

El cerebelo ha sido clásicamente reconocido por su papel en el control sensitivomotor y la coordinación. Sin embargo, en las últimas décadas un gran número de evidencias tanto anatómicas, fisiológicas como clínicas están demostrando que puede jugar un papel importante en funciones no motoras, como la cognición y la emoción (24).

De hecho, el cerebelo ha sido relacionado con diversos trastornos mentales como esquizofrenia (25), trastorno bipolar (26) o depresión (27), con un particular foco en su relación con los trastornos del espectro autista (TAE)(28).

Apoyando la amplia evidencia de datos clínicos, diversos estudios en el ratón, también han implicado al cerebelo en el control de funciones de orden superior, como funciones cognitivas y comportamiento social (29), recompensa (30) o planificación motora (31). E incluso, se conoce que la disfunción cerebelosa es suficiente para generar comportamientos relacionados con los TAE en ratones (32–37).

Otra línea de evidencias indica que los factores de riesgo que afectan al crecimiento del cerebelo, como la lesión cerebral neonatal, se correlacionan con peores resultados del desarrollo neurológico general en etapas posteriores (28,38,39). Además, la concurrencia de déficits conductuales tempranos en la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo, que abarcan dominios motores, sensoriales, cognitivos y emocionales, sugieren que el desarrollo anormal del cerebelo es un factor determinante e importante para esas situaciones fisiopatológicas.

Una de las principales razones de la mayor susceptibilidad del cerebelo se debe a su trayectoria de desarrollo prolongada. El cerebelo se encuentra entre las primeras estructuras cerebrales en comenzar la diferenciación celular y una de las últimas en madurar por completo (40,41).

Como tal, el cerebelo en desarrollo es vulnerable a la disfunción debido a factores genéticos y epigenéticos, al ambiente tóxico en el útero, o a la lesión cerebral neonatal focal o global. Esta complejidad de factores de riesgo que actúan a lo largo del desarrollo da como resultado una amplia gama de anomalías celulares, morfológicas y de circuitos que tiene un impacto global negativo en el correcto funcionamiento del SNC (38,42–44). De esta manera, todas estas evidencias apuntan hacia la idea de que el desarrollo y conectividad del cerebelo es un factor crítico en determinar el inicio y gravedad de una amplia gama de trastornos del neurodesarrollo.

Por esta razón, es esencial identificar los procesos clave que ocurren durante el desarrollo del cerebelo como paso esencial para descifrar el surgimiento de sus circuitos funcionales y poder entender cómo su disfunción afecta de forma global al funcionamiento del cerebro.

El cerebelo en desarrollo y su implicación en la maduración y función de la corteza cerebral

Se ha propuesto que la influencia del cerebelo en el procesamiento complejo es a través de efectos moduladores sobre la corteza cerebral.

El cerebelo es particularmente vulnerable a los insultos clínicos y ambientales alrededor del nacimiento (recién nacidos o niños con lesiones cerebelosas del desarrollo, hemorragia cerebelosa e infartos)(45). La lesión cerebelosa es una complicación frecuente tras el parto prematuro, que puede llevar a una reducción del tamaño del cerebelo y problemas a largo plazo, incluyendo el desarrollo motor, cognitivo, social y del lenguaje. Estas lesiones cerebelosas tempranas conducen a disfunciones cerebrales mayores que si ocurrieran en la edad adulta, lo que sugiere que la integridad del cerebelo en desarrollo es fundamental para el correcto funcionamiento del cerebro.

Es importante destacar que estudios clínicos indican que el daño cerebeloso temprano conduce a una amplia gama de cambios en la estructura y función de la corteza cerebral en desarrollo. En concreto, estas lesiones cerebelosas tempranas desencadenan modificaciones en el volumen de materia gris y de materia blanca de las áreas corticales que reciben, indirectamente, las proyecciones del cerebelo, que incluyen las áreas prefrontales, premotoras, sensitivomotoras y temporales mediales del hemisferio contralateral (46,47). Éstas alteraciones dan como resultado discapacidades en dominios específicos incluyendo disfunciones motoras y cognitivas(48).

Cabe recalcar, que estas lesiones tempranas del cerebelo están consideradas el principal factor de riesgo no genético para el desarrollo del TAE.

Una hipótesis que podría explicar el efecto remoto del cerebelo sobre la corteza es la "diasquisis del desarrollo" (28). Ésta sugiere que el daño focal en un área encefálica (cerebelo) puede afectar al desarrollo y la organización de regiones cerebrales distantes (corteza cerebral) debido a que existe un sustrato anatómico que las conecta. Este tipo

de lesiones cerebelosas ocurren en un momento crítico para el desarrollo de ambas estructuras, lo que sugiere que el cerebelo podría estar modulando o influenciando el correcto desarrollo y la función de la corteza cerebral a través de los circuitos neuronales que conectan ambas estructuras.

A su vez, esas alteraciones corticales podrían derivar en alteraciones funcionales y/o comportamentales relacionadas con diversos trastornos complejos, como el TEA(28). Por lo tanto, es fundamental considerar que alteraciones discretas del desarrollo del cerebelo pueden producir anomalías en regiones distantes como la corteza cerebral. Y así, la diasquisis del desarrollo podría explicar el origen cerebeloso y su implicación en los principales trastornos del neurodesarrollo. Sorprendentemente, los mecanismos por los cuales el cerebelo influye en el desarrollo y la maduración de los circuitos corticales cerebrales de forma remota no han sido explorados.

Actualmente, nuestro trabajo se centra en entender cómo y cuándo se forma el sustrato anatómico que permitiría al cerebelo poder influenciar la corteza cerebral remotamente durante el desarrollo.

Son las neuronas de los núcleos profundos las que conectan primariamente el cerebelo con regiones extra cerebelosas. Estos núcleos están compuestos principalmente por neuronas comisurales(49) que decusan en la línea media ventral y alcanzan diversas poblaciones neuronales localizadas en el tálamo, en el mesencéfalo, en el rombencéfalo y en la médula espinal contralaterales.

Por tanto, estas neuronas permiten el establecimiento de los circuitos en bucles que relacionan al cerebelo con multitud y diversas funciones tanto motoras como no motoras. De esta forma, estas neuronas comisurales ocupan una posición estratégica en el circuito cerebeloso y su papel debería ser considerado como central tanto en la implicación del cerebelo en el desarrollo normotípico como patológico.

Actualmente, estamos determinando cómo, durante el desarrollo temprano, las neuronas de los núcleos profundos se conectan con estructuras intermedias que puedan mediar la influencia del cerebelo sobre la corteza cerebral. Y así, determinar los circuitos neuronales que actuarían como sustrato anatómico para el fenómeno de la diasquisis del desarrollo.

CONCLUSIONES

La formación anómala de los patrones de conectividad durante el desarrollo es una causa subyacente de una amplia variedad de defectos congénitos y trastornos del neurodesarrollo como, por ejemplo, los trastornos del espectro autista.

Para mejorar o restaurar la función de los circuitos neuronales dañados se necesita nuevos enfoques terapéuticos que, a su vez, requieren una mejor comprensión de los eventos bajo los cuales éstos se ensamblaron originalmente durante el desarrollo. Por estas razones, dilucidar los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la formación de circuitos neurales y su función normal, así como el impacto funcional que tiene su alteración sigue siendo un problema fundamental y objetivo prioritario de la neurobiología actual.

Nuestra comprensión integral sobre el desarrollo y función del cerebro requiere de un profundo estudio del cerebelo. Asimismo, como paso indispensable para seguir incrementado nuestro conocimiento sobre la complejidad de las patologías del neurodesarrollo es crítico entender e incluir la contribución del cerebelo en desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Investigación Europeo (ERC) bajo el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 ERC-2020-StG "CERCODE" (GA No. 950013), el Plan Gen-T de la Generalitat Valenciana (SEJIGENT/2021/036) y por los proyectos de I+D+i RYC2018-023868-I y PID2021-122986NA-I00 financiados por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y "FEDER Una manera de hacer Europa".

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ramón y Cajal S. A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet. Anat Anz. 1890; 5: 609-613.
- 2. Ramón y Cajal S. La rétine des vertébrés. Cellule. 1892; 9: 121-255.
- Tessier-Lavigne M, Placzek M, Lumsden AGS, Dodd J, Jessell TM. Chemotropic guidance of developing axons in the mammalian central nervous system. Nature. 1988; 336(6201): 775-778.
- Bovolenta P, Dodd J. Perturbation of neuronal differentiation and axon guidance in the spinal cord of mouse embryos lacking a floor plate: Analysis of Danforth's short-tail mutation. Development. 1991; 113(2): 625-639.

- 5. Matise MP, Lustig M, Sakurai T, Grumet M, Joyner AL. Ventral midline cells are required for the local control of commissural axon guidance in the mouse spinal cord. Development. 1999; 126(16): 3649-3659.
- Charron F, Stein E, Jeong J, McMahon AP, Tessier-Lavigne M. The morphogen sonic hedgehog is an axonal chemoattractant that collaborates with netrin-1 in midline axon guidance. Cell. 2003; 113(1): 11-23.
- 7. Kennedy TE, Serafini T, Torre JR de la, Tessier-Lavigne M. Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. Cell. 1994; 78(3): 425-435.
- Yung AR, Nishitani AM, Goodrich LV. Phenotypic analysis of mice completely lacking Netrin-1. Development. 2015; 142 (21): 3686-3691.
- 9. Serafini T, Colamarino SA, Leonardo ED, et al. Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. Cell. 1996; 87(6):1001-1014.
- Glasgow SD, Labrecque S, Beamish IV et al. Activity-dependent Netrin-1 secretion drives synaptic insertion of GluA1-containing AMPA receptors in the hippocampus. Cell Rep. 2018; 25(1): 168-182.
- 11. Goldman JS, Goldman JS, Ashour MA et al. Netrin-1 promotes excitatory synaptogenesis between cortical neurons by initiating synapse assembly. J Neurosci. 2013; 33(44): 17278-17289.
- 12. Glasgow SD, Ruthazer ES, Kennedy TE. Guiding synaptic plasticity: Novel roles for netrin-1 in synaptic plasticity and memory formation in the adult brain. J Physiol. 2021; 599(2): 493-505
- 13. Stanco A, Szekeres C, Patel N et al. Netrin-1- $\alpha 3\beta 1$ integrin interactions regulate the migration of interneurons through the cortical marginal zone. Proc Natl Acad Sci. 2009; 106(18): 7595-7600.
- 14. Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. A role of netrin-1 in the formation of the subcortical structure striatum: Repulsive action on the migration of late-born striatal neurons. J Neurosci. 2001; 21(12): 4272-4280.
- 15. Mehlen P, Furne C. Netrin-1: When a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. Cell Mol Life Sci. 2005; 62(22): 2599-2616.
- Dun XP, Parkinson D. Role of Netrin-1 signaling in nerve regeneration. Int J Mol Sci. 2017;18(3):491.
- 17. Dominici C, Moreno-Bravo JA, Puiggros SR et al. Floor-plate-derived Netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance. Nature. 2017;545(7654):350-354.
- 18. Varadarajan SG, Kong JH, Phan KD et al. Netrin1 produced by neural progenitors, not floor plate cells, is required for axon guidance in the spinal cord. Neuron. 2017; 94(4): 790-799.
- 19. Kennedy TE, Wang H, Marshall W, Tessier-Lavigne M. Axon guidance by diffusible chemoattractants: a gradient of netrin protein in the developing spinal cord. J Neurosci. 2006; 26(34): 8866-8874.

- 20. Yamauchi K, Yamazaki M, Abe M et al. Netrin-1 derived from the ventricular zone, but not the floor plate, directs hindbrain commissural axons to the ventral midline. Sci Rep. 2017; 7(1): 11992.
- Moreno-Bravo JA, Puiggros SR, Mehlen P, Chédotal A. Synergistic activity of floor plateand ventricular-zone-derived netrin-1 in spinal cord commissural axon guidance. Neuron. 2019; 101(4): 625-634.
- 22. Wu Z, Makihara S, Yam PT et al. Long-range guidance of spinal commissural axons by Netrin1 and sonic hedgehog from midline floor plate cells. Neuron. 2019; 101(4): 635-647.
- Izzi L, Charron F. Midline axon guidance and human genetic disorders. Clin Genet; 80(3): 226-234.
- 24. Schmahmann JD. Emotional disorders and the cerebellum: Neurobiological substrates, neuropsychiatry, and therapeutic implications. Handb Clin Neurol. 2021; 183: 109-154.
- 25. Moberget T, Doan NT, Alnæs D et al. Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. Mol Psychiatry. 2018; 23(6): 1512-1520.
- Shinn AK, Roh YS, Ravichandran CT, Baker JT, Öngür D, Cohen BM. Aberrant cerebellar connectivity in bipolar disorder with psychosis. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2017; 2(5): 438-448.
- 27. Depping MS, Schmitgen MM, Kubera KM, Wolf RC. Cerebellar contributions to major depression. Front Psychiatry. 2018; 9: 634.
- 28. Wang SS, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods and autism. 2015; 83(3): 518-532.
- 29. Badura A, Verpeut JL, Metzger JW et al. Normal cognitive and social development require posterior cerebellar activity. ELife. 2018; 7: e36401.
- Carta I, Chen CH, Schott AL, Dorizan S, Khodakhah K. Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. Science. 2019; 363(6424): eaav0581.
- 31. Gao Z, Davis C, Thomas AM et al. A cortico-cerebellar loop for motor planning. Nature. 2018; 563(7729): 113-116.
- 32. Tsai PT, Hull C, Chu Y et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. Nature. 2012; 488(7413): 647-651.
- 33. Mapelli L, Soda T, D'Angelo E, Prestori F. The cerebellar involvement in autism spectrum disorders: From the social brain to mouse models. Int J Mol Sci. 2022; 23(7): 3894.
- 34. Kelly E, Meng F, Fujita H et al. Regulation of autism-relevant behaviors by cerebellarprefrontal cortical circuits. Nat Neurosci. 2020; 23: 1102-1110.
- 35. Peter S, Brinke MMT, Stedehouder J et al. Dysfunctional cerebellar Purkinje cells contribute to autism-like behaviour in Shank2-deficient mice. Nat Commun. 2016; 7: 12627.
- Cupolillo D, Hoxha E, Faralli A et al. Autisticlike traits and cerebellar dysfunction in Purkinje cell PTEN knock-out mice. Neuropsychopharmacol. 2016; 41(6): 1457- 1466.

- 37. Stoodley CJ, D'Mello AM, Ellegood J et al. Altered cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. Nat Neurosci. 2017; 20(12): 1744-1751.
- 38. Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2009; 51(4): 256-267.
- 39. Messerschmidt A, Fuiko R, Prayer D et al. Disrupted cerebellar development in preterm infants is associated with impaired neurodevelopmental outcome. Eur J Pediatr. 2008; 167(10): 1141-1147.
- 40. Rakic P, Sidman RL. Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. J Comp Neurol. 1970;139(4): 473-500
- 41. Altman J, Bayer SA. Prenatal development of the cerebellar system in the rat. I. Cytogenesis and histogenesis of the deep nuclei and the cortex of the cerebellum. J Comp Neurol. 1978; 179(1): 23-48.
- 42. Spoto G, Amore G, Vetri L, et al. Cerebellum and prematurity: a complex interplay between disruptive and dysmaturational events. Front Syst Neurosci. 2021; 15: 655164.
- Stoodley CJ. The cerebellum and neurodevelopmental disorders. Cerebellum. 2016; 15(1): 34-37.
- 44. Hortensius LM, Dijkshoorn ABC, Ecury-Goossen GM, et al. Neurodevelopmental consequences of preterm isolated cerebellar hemorrhage: a systematic review. Pediatrics. 2018; 142(5): e20180609.
- 45. Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: Rapidly developing, vulnerable, clinically important. J Child Neurol. 2009; 24(9): 1085-1104.
- 46. Limperopoulos C, Soul JS, Haidar H et al. Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. Pediatrics. 2005; 116(4): 844-850.
- 47. Limperopoulos C, Chilingaryan G, Guizard N et al. Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions. Pediatr Res. 2010; 68: 145-150.
- 48. Limperopoulos C, Chilingaryan G, Sullivan N, Guizard N, Robertson RL, Plessis AJD. Injury to the premature cerebellum: Outcome is related to remote cortical development. Cereb Cortex. 2014; 24(3): 728-736.
- 49. Friocourt F, Kozulin P, Belle M et al. Shared and differential features of Robo3 expression pattern in amniotes. J Comp Neurol. 2019; 527(12): 2009-2029

Si desea citar nuestro artículo:

Moreno Bravo JA. Desarrollo de los circuitos bilaterales del sistema nervioso: desde los mecanismos moleculares al cerebelo y su implicación en trastornos del neurodesarrollo. An RANM. 2022;139(03): 229–235. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev02

cha de lectura en la RAN

REVISIÓN

¿SE DEBERÍA INTEGRAR LA INVESTIGACIÓN EN LA FORMACIÓN DEL CIRUJANO?

¿SHOULD RESEARCH BE INTEGRATED IN THE TRAINIG OF THE SURGEON?

José Antonio Rodríquez Montes

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

Palabras clave:

Investigación quirúrgica; Formación del cirujano; Educación quirúrgica.

Keywords:

Surgical research; Surgeon training; Surgical education.

Resumen

La cirugía es una disciplina médica enfocada a la acción. Formar cirujanos excelentes requiere procesos de enseñanza y aprendizaje explícitos y predecibles en sus resultados, por lo que la mejora en los programas educativos en cirugía representarán probablemente una mejor salud para la sociedad. Dado el extraordinario progreso científico-técnico alcanzado, numerosas autoridades quirúrgicas sugieren que el notable desarrollo de la investigación médica necesita su integración en la enseñanza clásica de la Cirugía. En concreto, se trata de determinar si durante el período de Residencia el postgraduado debe investigar y, si esta actividad se asume y emprende, saber en qué investigar, qué tipo de investigación debe hacer y durante qué tiempo.

Cómo integrar la formación en investigación en el contexto del aprendizaje quirúrgico sigue siendo un tema controvertido; no obstante, muchos países promueven la integración de la formación en investigación durante el período de Residencia, aunque existen importantes diferencias de opinión sobre el papel preciso y la estructura de la investigación en la formación quirúrgica.

Por sus objetivos, filosofía que la sustenta y positivos efectos en la educación científica personal, se concluye que es conveniente y necesario incorporar la investigación quirúrgica en el *curriculum* formativo de los cirujanos.

Abstract

Surgery is an action oriented medical specialty. Training excellent surgeons requires explicit and outcome predictable educational processes, so improve educational programmes in surgery are likely to represent better health for society. Given the extraordinary scientific-technical progress achieved, numerous surgical authorities suggest that the remarkable development of surgical research it needs its integrated in the classical teaching of Surgery. Specific, it is about determining if during the period of residence the postgraduate must investigate and if this activity is assumed and undertaken, know what to research, what kind of research you should do and for how long.

How to integrate research training in the context of surgical learning is still a controversial topic; however, many countries promote integration of research training during the residence period, although they are important differences of opinion in the right paper and the structure of research in surgical training.

For its objetives, philosophy that sustains it and positive effects on personal scientific education, it is concluded that it is convenient and necessary to incorporate surgical research in the training *curriculum* of surgeons.

Una vida sin investigación no es vividera para el hombre Platón (427-347 aC) Apología de Sócrates

INTRODUCCIÓN

La Investigación y Desarrollo (I + D) es la base de los progresos alcanzados en cualquier rama del saber. Así sucede también con la cirugía. La investigación ha sido el soporte de los avances en la práctica médica desde la era galénica y sobre todo durante los dos últimos siglos. Desde que los barberoscirujanos de la Europa medieval se transformaron en cirujanos modernos, la "medicina basada en la evidencia" ha sido adoptada por los médicos de todo

el mundo, lo que implica el uso de la mejor certeza científica para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales. Tal evidencia solo puede ser generada a partir de una investigación sólida.

Del mismo modo que la formación es esencial para adquirir competencia en la práctica quirúrgica, se requiere capacitación para adquirir competencia en la realización de investigaciones relacionadas con el paciente quirúrgico. Cómo integrar la formación en investigación en el contexto del aprendizaje quirúrgico sigue siendo un tema controvertido; no

Autor para la correspondencia

obstante, muchos países promueven la integración de la formación en investigación durante el período de Residencia, aunque existen importantes diferencias de opinión sobre el papel preciso y la estructura de la investigación en la formación quirúrgica (1,2,3).

Al iniciar el tema que nos ocupa es conveniente definir qué es Investigación, para, después, precisar lo que es investigación quirúrgica, sus objetivos y filosofía, junto a unas reflexiones sobre la idoneidad de integrar la investigación en la enseñanza clásica de la Cirugía.

¿QUÉ ES INVESTIGACION?

El Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española define investigar como "hacer diligencias para descubrir una cosa" e investigación como "acción y efecto de investigar". Podemos considerar la investigación como el proceso necesario para obtener nuestros saberes y conocimientos en las diferentes ramas de la Ciencia. La investigación es el camino que debe recorrer el científico para comprender la realidad natural. Su metodología en medicina, es similar a la de cualquier otra disciplina científica. Lo que la hace diferente es el área de la realidad natural que debe conocer y comprender que, en el caso de la medicina, es el hombre enfermo.

La investigación, realizada en la Universidad o en otras instituciones es, sin duda, la responsable del notable y creciente progreso en las ciencias básicas y en el mejor conocimiento de los medios diagnósticos y terapéuticos. Producto de esta actividad investigadora es la cirugía científica actual. No olvidemos que los avances en Medicina dependen en gran medida de los experimentos realizados en el laboratorio pues éste permite encontrar respuestas a problemas planteados mediante el análisis de situaciones experimentales.

Aunque la investigación científica es una actividad difícil de dividir en categorías diferentes basadas en los métodos de trabajo o en los criterios de la evidencia, conviene considerar varios tipos:

- Investigación fundamental, libre o investigación pura, es aquella que no tiene un objetivo práctico determinado. En la mayoría de los países está íntimamente relacionada con la actividad universitaria.
- Investigación fundamental orientada, es aquella en la que el investigador no elige con total libertad los objetivos. Este tipo de investigación se realiza principalmente en Centros estatales específicos.
- Investigación aplicada o de desarrollo, es aquella que se realiza con una finalidad práctica concreta. Esta es el caso de la investigación realizada en empresas industriales y en otras organizaciones, que varían considerablemente según los países.

• Las operaciones técnicas (mise au point technique, development work) representan, dentro de las actividades de investigación, una última etapa, que consiste en la adaptación de los resultados de la investigación aplicada (rendimiento económico y social).

Respecto a la investigación biomédica, nadie duda de la importancia y necesidad de unir la investigación básica y clínica, ya que el trabajo conjunto de ambas formas de investigación es fundamental para promover la excelencia científica. La investigación clínica es la investigación con seres humanos dentro de un entorno clínico para averiguar los mecanismos patogénicos de las enfermedades y mejorar su diagnóstico, tratamiento y profilaxis. El punto de partida y el final de la investigación clínica están en la cabecera del enfermo. La estrecha colaboración entre la investigación básica y la clínica reforzará a los dos ámbitos y, en definitiva, aportará una medicina integral y basada en la calidad; la unión de ambas generará una nueva investigación, conocida como traslacional, cuyo objetivo es trasladar y aplicar los conocimientos básicos que se adquieren en el laboratorio a la práctica clínica para conseguir un mutuo beneficio, que para iniciar su andadura requiere de la colaboración de todos los profesionales. La estructura de la investigación biomédica, dividiendo al sector básico y el clínico, "es artificial e inapropiada". Son esenciales la potenciación y la coordinación entre la investigación básica y clínica para que se produzcan grandes avances.

¿QUÉ ES INVESTIGACION QUIRÚRGICA?

La investigación en cualquier faceta de la actividad humana ha sido siempre importante. Cada nuevo descubrimiento hace aparecer una nueva frontera de lo desconocido. Esta dialéctica "descubrimientonueva incógnita" determina un perpetuo cambio y movimiento en la Ciencia; en ésta, en la Ciencia, la búsqueda de lo desconocido forma parte fundamental de su desarrollo. Ahora bien, puede surgir la polémica cuando se trata de especificar dónde y cuándo se investiga. Es sabido que el progreso científico va ligado a la investigación y que ésta se realiza allí donde el hombre se plantea problemas. La actitud pensante abre, cada día, caminos a la investigación.

Investigar es, en palabras del Nobel Albert Szent-Gyorgyi, "ver lo que todo el mundo ha visto y pensar lo que los demás no han pensado". Un ejemplo paradigmático de la afirmación anterior es el invento de la máquina de diálisis renal por Willem Johan Kolf (1911-2009) siendo Residente: ideó la manera de filtrar la sangre al observar cómo el envoltorio de una salchicha hacía las veces de membrana para depurar residuos. Pero si nos ceñimos a la Cirugía, podemos preguntarnos ¿qué es Investigación Quirúrgica?. Francis Daniels Moore, considerado el personaje que más ha contribuido al progreso de la cirugía en la segunda mitad del siglo XX, ha expuesto y matizado las diferentes definiciones que se han propuesto para la misma (4):

- De la consideración del sujeto que hace la investigación, del quién. Edward Churchill (1895-1972), del Hospital General de Massachusetts, definía la investigación quirúrgica como la "investigación hecha por cirujanos" sin tener en cuenta dónde se hace, ni para qué ni sobre qué: basta con que quien realice la investigación sea cirujano. Aunque esta definición es muy limitada tiene bastante aceptación.
- Si se considera el tema de investigación, la investigación quirúrgica puede definirse como la "realizada sobre asuntos o cuestiones quirúrgicas", sin tener en cuenta quien la realiza. El ejemplo típico es el estudio de la cicatrización de las heridas sea hecho por cirujanos o por otros especialistas. Esta definición tiene el gran inconveniente de la dificultad para delimitar con precisión los temas quirúrgicos.
- Si se considera el lugar donde se realiza la investigación, la investigación quirúrgica puede definirse como la realizada en los laboratorios quirúrgicos. Es una definición muy estricta, pero muy práctica y ampliamente aceptada, ya que no se presta a equívocos y confusiones.
- Con carácter mucho más restringido puede obtenerse una cuarta definición que reúne a las tres anteriores: "investigación quirúrgica es la que favorece o mejora la atención o el cuidado del paciente quirúrgico". En esta definición, como investigación quirúrgica potencial puede incluirse cualquier investigación sobre parcelas de la biología humanas aparentemente no relacionadas con la Cirugía, pues en muchos casos sólo el paso del tiempo puede precisar el valor quirúrgico de una investigación biológica.

En Cirugía, la investigación quirúrgica, lo mismo que la investigación en cualquier área de la biología humana aplicada, sigue tres fases sucesivas (4): descubrimiento, desarrollo y donación a la sociedad. Tras la primera fase, de descubrimiento, caracterizada por el hallazgos de hechos hasta entonces desconocidos y por la búsqueda de nuevos conocimientos mediante la aplicación del método científico, que tiene un carácter de investigación básica, surge una segunda fase, de desarrollo que también puede llamarse de bioingeniería o de investigación aplicada, en la que conocidos los hechos básicos tiene por finalidad conseguir de forma sistematizada un objetivo clínico concreto, tras el planteamiento y solución de problemas específicos. Si la primera fase es estrategia, esta segunda puede etiquetarse como táctica. La tercera fase de donación o entrega, que es la de función social de la investigación quirúrgica, es aquella en la que se aplican a una gran población de pacientes los logros conseguidos durante las dos fases anteriores. De nada sirve construir nuevos aparatos, diseñar nuevas técnicas quirúrgicas, disponer de nuevos materiales, si no son aplicables a un gran número de enfermos. Probablemente, es a esta etapa de la investigación quirúrgica a la que se ha prestado menos atención en el pasado, si

bien en la actualidad, tras el análisis crítico de los resultados, desde muy diversos puntos de vista, se ha incorporado a la metodología quirúrgica actual.

OBJETIVOS Y FILOSOFIA DE LA INVESTIGACION QUIRURGICA

Los objetivos y filosofía de la investigación quirúrgica, entendidos como "conjunto de ideas, actividades, opiniones y valoraciones que se adoptan para dar sentido a cualquier actividad humana" son: procurar conocimientos que mejoren la atención del cuidado del paciente quirúrgico, bien antes, durante o después de la operación, consiguiendo la curación de las enfermedades consideradas quirúrgicas.

Además, con la práctica de la investigación quirúrgica se cubren otros objetivos muy importantes (5): estimular la curiosidad y creatividad científicas, desarrollar el espíritu de trabajo en equipo, despertar vocaciones para la investigación, proporcionar educación y criterio científicos, fomentar el conocimiento de las bases metodológicas de la investigación; conseguir más conocimientos; creación de nuevos métodos de investigación que mejoren ésta; planteamiento de nuevas hipótesis de trabajo; formación de investigadores; entrenamiento de jóvenes cirujanos para que aprendan "a pensar, a analizar y a ser críticos", lo que les ayudará extraordinariamente en el ejercicio clínico de su profesión; ensayar nuevas ideas y técnicas; inculcar el espíritu de libertad académica, el "ethos" de la honestidad intelectual y el adiestramiento en las técnicas quirúrgicas, una de las finalidades de la práctica de la cirugía experimental (técnicas microquirúrgicas, por ejemplo), aunque para esta última actividad existen otras alternativas (6,7).

Hay un arte del pensamiento creador y un criterio científico que puede y debe promoverse con medidas facilitadoras, incluyendo el fomento del ambiente favorable y evitando interferencias, empezando por la dispersión. Es deber de los docentes e instructores quirúrgicos "crear" el espíritu científico necesario para conseguir una correcta asistencia a los enfermos, una investigación productiva y una mayor amplitud de conocimientos, haciendo realidad la aseveración pronunciada por Charles Horace Mayo en 1926 "The are two objects of medical education: to heal the sick and to advance the science".

Tan importante es la investigación quirúrgica, que para promover la misma se crearon en diversos países Institutos, Centros y Laboratorios de Investigaciones Quirúrgicas, así como Sociedades Científicas y Profesionales específicas; entre estas últimas, la European Society for Surgical Research, British Surgical Research Society, Academy of Surgical Research (USA) y la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas, cuyo lema es "Scientiae laudem pete animalium vitae parce" ("Persigue la gloria de la ciencia pero ahorra la vida de los animales").

¿SE DEBERÍA INTEGRAR LA INVESTIGACION EN EL PROGRAMA FORMATIVO DEL CIRUJANO?

La cirugía es una disciplina médica enfocada a la acción. Es un trabajo manual que implica la manipulación mecánica de las estructuras anatómicas de un ser humano con fines médicos (8). Como conjunto de procedimientos utilizados para restablecer o conservar la salud, la cirugía es una tecnología (9). Formar cirujanos excelentes requiere procesos de enseñanza y aprendizaje explícitos y predecibles en sus resultados por lo que la mejora en los programas educativos en cirugía representarán probablemente una mejor salud para la sociedad (10).

Dado el extraordinario progreso científico-técnico alcanzado, numerosas autoridades quirúrgicas proponen que el notable desarrollo de la investigación médica necesita su integración en la enseñanza clásica de la Cirugía. Por ello, es importante definir el curriculum que forme y eduque a las nuevas generaciones de cirujanos. En concreto, se trata de determinar si durante el período de Residencia el postgraduado debe investigar y, si esta actividad se asume y emprende, saber en qué investigar, qué tipo de investigación debe hacer y durante qué tiempo.

¿En qué investigar? Dependerá de la formación inicial del postgraduado, de los recursos disponibles, de los problemas a resolver, de las áreas de interés personal, del tiempo de dedicación, del ambiente y de la Institución donde esté cursando la Residencia.

¿Qué tipo de investigación puede realizar? La Cirugía es biología aplicada y la mayor parte de la investigación que se realiza en esta especialidad es investigación aplicada dirigida a la resolución de un problema determinado. No obstante, la Cirugía puede contribuir al desarrollo de las ciencias básicas mediante observaciones hechas en la clínica o en el quirófano experimental.

¿Durante qué tiempo? Es adecuado y beneficioso que durante el período de Residencia el postgraduado consagre parte de su tiempo, todavía no concretado, a la investigación quirúrgica; ésta no es un sustituto de la educación clínica, sino que está destinada a estimular el interés general hacia los problemas científicos, con finalidades y responsabilidades claramente definidas y limitadas. En nuestra opinión, todos los Residentes quirúrgicos deberían ocuparse durante un tiempo (al menos seis meses completos) a la investigación en general, a ser posible entre el 3º y 4º año de Residencia. Aunque esta propuesta está lejos de suscitar un entusiasmo general tanto entre los mismos Médicos Residentes como entre ciertos investigadores más o menos consagrados, e incluso parecer utópica o ingenua en virtud de las dificultades y años de formación necesarios para conseguir un investigador eficaz, es obvio que esta excelente actividad educativa le brindaría la oportunidad idónea alcanzar los objetivos ya señalados con la práctica de la investigación quirúrgica. No obstante, Parrilla opina más apropiado que el Residente se familiarice con lo que representa la investigación clínica desde el inicio de su formación para, a continuación, vivir día a día la práctica clínica con una mentalidad investigadora; proceso educacional que debe adquirirse en el quehacer diario y que exige trabajar en un ambiente profesional que sea ejemplar en este sentido, en vez dedicar un tiempo en exclusiva a la investigación (11)..

Tan importante es la formación científica del cirujano que determinadas Universidades de Estados Unidos han propuesto en el Programa Educacional del Residente Quirúrgico, tres años completos dedicados al estudio e investigación en ciencias básicas, de un tiempo total de Residencia de ocho años. En España, el Hospital Universitario del Mar, de Barcelona, implantó en 1986 un programa piloto de seis años para residentes quirúrgicos que incluye un año obligatorio dedicado a tiempo completo a investigación, cuyo resultado lo hace recomendable (12) y en los Países Bajos, dado que los puestos para los cirujanos en formación están muy limitados y su acceso es altamente competitivo, los postgraduados realizan un programa de doctorado de 3 o 4 años a tiempo completo antes de su formación quirúrgica, hecho que se ve favorecido por la ausencia de medicina privada en aquel país, un fuerte ambiente académico y la existencia de de importantes grupos de trabajo multicéntricos

¿Qué debe conocer? El cirujano investigador para obtener éxito en su quehacer deberá conocer no sólo la metodología de la investigación, sino los fundamentos de las ciencias básicas, de la fisiopatología, de la patología quirúrgica, las técnicas operatorias y nuevas tecnologías, además de técnicas de laboratorio, informática y estadística.

El dilema que se plantea todo cirujano es que para que su actividad profesional sea completa debe conseguir realizar una correcta práctica clínica, una excelente técnica quirúrgica y una investigación de calidad. Sin embargo, teniendo en cuenta que tanto la formación como el ejercicio profesional como cirujano clínico es una actividad dura "per se", exigiendo muchas horas de dedicación al paciente, no es fácil encontrar tiempo disponible para profundizar en los conocimientos de la especialidad y hacer investigación si al mismo tiempo se realizan tareas clínicas, puesto que la investigación también requiere dedicación, entrega, disciplina, continuidad y sacrificio. Por ello, es frecuente que surja un conflicto de intereses al simultanear ambas actividades y el cirujano, sobre todo el joven, ha de obtener tiempo extra para dedicarse a la investigación sin menoscabar sus obligaciones en la clínica. El ideal del cirujano investigador "es llegar a ser un nexo de unión entre la ciencia y el arte quirúrgico, objetivo que sólo se alcanza con práctica, constancia, estudio y diligencia". El cirujano investigador debe ser el puente que encauce el conocimiento desde las ciencias básicas hacia la clínica y viceversa, manteniendo un término medio entre ambos polos (1). Al no estar en ningún extremo del puente es considerado un bastardo por todos, ya que los que están en un extremo del mismo (laboratorio) dicen

que no es un buen científico y los que están en el otro (clínica) alegan que no opera lo suficiente. Sólo si tiene la voluntad de asumir estas críticas podrá realizar su tarea de modo efectivo. Es más difícil y fatigoso mantenerse en el centro del puente que refugiarse en uno u otro extremo; si no lo hace y se inclina hacia el lado de la clínica será un cirujano en ejercicio y si lo hace hacia el lado del laboratorio será un investigador con limitaciones para subsistir como científico.

Figuera Aymerich (14), tras considerar que la ciencia la hacen los hombres y en la cirugía la hacen los cirujanos, realizó un estudio sociológico al respecto y del mismo dedujo que había tres clases de cirujanos: 1.- Los rutinarios; se limitan a hacer, mejor o peor, lo que les enseñaron; ni siquiera sienten los problemas; 2.- Los resignados, sienten los problemas quirúrgicos, pero los aceptan como una situación natural; 3.- Los de espíritu investigador; ante un problema quirúrgico, critican las soluciones clásicas, piensan y tratan de encontrar nuevas ideas o procedimientos. En su opinión, hay que fomentar la vanidad y la ambición de hacer algo nuevo, y como la vanidad es un motor universal, para que sea útil hay que basarla en el deseo de "ser más", de superarse y de "desigualizarse". El homo sapiens tiende a ser más sapiens cada vez, tiende a elevarse sobre sus semejantes, hacerse "desigual", y hay que fomentar esta desigualdad. Los "desiguales" son, por lo general, los que han hecho progresar a la Humanidad. Tiempo después, una encuesta realizada en 1989 y otra en 2011 en hospitales universitarios de Madrid, para conocer si en dos décadas los cirujanos habían incrementado su dedicación a la investigación quirúrgica, demostró que en ese período aumentó del 45 al 73% los cirujanos que publicaron al menos dos artículos en revistas nacionales, del 12 al 45% en revistas internacionales y que el número de cirujanos doctores se incrementó del 40 al 70% (15).

Hay que promover que los jóvenes cirujanos, futuros líderes de la práctica quirúrgica, tengan una formación integrada en su aprendizaje de la especialidad ya que el cirujano actual deber ser, además de un clínico sagaz y excelente técnico, competente en la realización de investigaciones científicas y en la evaluación crítica de la ciencia producida por otros para aplicarla a la atención del paciente en su quehacer profesional (16). Aunque el objetivo nuclear de los programas de especialización quirúrgica es la adquisición de conocimientos y habilidades en un área concreta de la cirugía para su aplicación a los pacientes, el poseer una experiencia efectiva en investigación facilita al especialista otras oportunidades laborales (17) y le permite ser mejor en su área clínica (11,17). La instrucción de los Residentes en pro de formar profesionales con liderazgo científico se alcanza mucho mejor al incorporar acciones de entrenamiento en investigación clínica (18,19) y la mayoría de los cirujanos en formación que completan un período dedicado a la investigación continúan esta actividad con interés (20,21); por estas y otras razones, la sociedad académica internacional debería alentar a todos los involucrados en la educación quirúrgica a mejorar los esfuerzos en la investigación educativa (22).

En conclusión: Dados sus objetivos, filosofía que la sustenta y positivos efectos en la educación científica personal, la investigación quirúrgica debería ser incorporada en el *curriculum* formativo de los cirujanos.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

- Mohan HM, O'Riordan JM, Collins D, O'Connors DB, Traynor OH, Winter DC: Bench and bedside? Surgeons views on the role of research in surgical training. Ir J Med Sci. 2013; 182: 255-259.
- Aggarwal R. Surgical education research: an IDEAL proposition. Ann Surg. 2015; 261: 55-56.
- Brochú A, Agarwal R: Research during general surgery residency: a web-based review of opportunities, structure and outpouts. J Surg Res. 2018; 223: 149-154.
- 4. Moore FD: What is surgical research? Surg Res. 1974; 16: 679-687.
- García-Sancho Martín L: Objetivos y filosofía de la investigación quirúrgica. En: Rodríguez Montes JA (dir.) Investigación y Cirugía. Madrid : Ceura; 1987. p. 13-20.
- 6. Fritz T, Stachel N, Braun B. Evidence in surgical training-a review. Innv Surg Sci. 2019; 4: 7-13.
- 7. Humm G, MacLeod KE, Bathla S et al. Simulation in surgical training: Prospective cohort study of access, attitudes and experiences of surgical trainees in the UK and Ireland. Int J Surg. 2019; 67: 94-100.
- Real Academia Española: Diccionario de la lengua española. 23ª ed. Madrid: RAE; 2014.
- Artur WB: The nature of technology: What it is and how is evolved. New York: Free Press; 2009: 9-26.
- Porras Hernández JD. Enseñanza y aprendizaje de la cirugía. Inv Ed Med. 2016; 5: 261-267.
- 11. Parrilla Paricio P. Formación en investigación durante el período MIR. Cir Esp. 2000; 62: 1-3.
- 12. Sitges Serra A. Research during higher surgical training: a luxury or a must? Ann R Coll Surg Engl. 1995; 77: 1-2.
- 13. Wijnhoven BPL. Surgical training and research in the Netherland. Keio J Med. 2019; 68(3): 68. doi: 10.2302/kjm.68-005-ABST. PMID: 31554774.
- 14. Figuera Aymerich D. La investigación y la cirugía experimental : Su importancia para el desarrollo de la cirugía clínica. An R Acad Nac Med. 1990; 112(2): 285-292.
- Rodríguez Montes JA, Salinas J, Madero R. Surgical research in the University Hospitals of Madrid: Have surgeons increased in two decades their contribution to clinical research? Br J Surg. 2015; 102(S3): 9.

- 16. Omiobodún AO. The intersection of research and surgical training. J West Afr Coll Surg. 2012; 2(1): 60-66.
- 17. Lovejoy FH, Nathan DG. Career choices of graduates of a pediatric residency training program. Acad Med. 1992; 67: 272274.
- 18. Hsieh H, Paquette F, Fraser SA, Feldman LS, Meterissien S. Formal research training surgical residency. Am J Surg. 2014; 207: 141-145.
- 19. Dunn JC, Lai CE, Books CM, Stabile BE, Fonkal-srund EW. The outcome of research training during surgical residency. J Pediatr Surg. 1998; 33: 362-364.
- 20. Stütchfield BM, Harrison EM, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. Outcomes following a dedicated period of research during surgical training. Scott Med J. 2011; 56(4): 206-209.
- 21. Thakur A, Thakur V, Fonkalsrud EW, Singh S, Buchmiller TL. Outcome of research training during surgical residency. J Sur Res. 2000; 90: 10-12.
- La Greca G, Schembarri E, Bartolussi C et al. Quantifying scientific interest in surgical training and education: Numerical evidence of a PubMed analysis. Updates Surg. 2021; 73: 339-348.

ciia ac icctara cii ia ii/iiiii

REVISIÓN

LA LEY DE EUTANASIA UN AÑO DESPUÉS: LEGALIDAD Y DEONTOLOGÍA

THE EUTHANASIA LAW ONE YEAR LATER: LEGALITY AND DEONTOLOGY

María Castellano Arroyo¹; Ángel Hernández Gil²

- Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España Medicina Legal. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de Andalucía Oriental. Catedrática de Medicina Legal y Forense Universidad Alcalá de Henares de Madrid.
- Presidente de la Comisión de Deontología del Consejo Andaluz de Colegios Médicos. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España y de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

Palabras clave:

Eutanasia; Suicidio asistido; Final de la vida; Cuidados paliativos.

Resumen

La Ley orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia entró en vigor en España en marzo de 2021. Repasamos sus contenidos básicos y los resultados de su aplicación, así como los principales conflictos médico-legales y ético-deontológicos que ha planteado.

Keywords: End of life;

End of life; Palliative Care; Euthanasia; Assisted suicide.

Abstract

Law 3/2021 of 24 March on the regulation of eutanasia came into force in Spain. We review its basic contents and the results of its application, as well as the main medical-legal and ethical-deontological conflicts thas raised.

INTRODUCCIÓN

España ha sido el quinto país en legalizar la eutanasia dándole el rango de derecho a través de la Ley orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia (LORE) a propuesta del grupo político (PSOE), por lo que su trámite parlamentario ha sido rápido y sin determinados debates y controles legislativos previstos para las leyes propuestas por el Gobierno.

Esta ley dice dar "... una respuesta jurídica, sistemática, equilibrada y garantista, a una demanda sostenida de la sociedad actual...". Sigue diciendo que "Las causas son la creciente prolongación de la esperanza de vida...; el incremento de los medios técnicos capaces de sostener durante un tiempo prolongado la vida de las personas sin lograr la curación o una mejoría significativa de la calidad de vida; la secularización de la vida y conciencia social de los valores de las personas; o el reconocimiento de la autonomía de la persona...". Dice, también, que da respuesta a la Constitución que protege de un lado los derechos fundamentales a la vida y a la integridad física y moral y de otro, a bienes constitucionalmente protegidos como la dignidad, la libertad o la autonomía de la voluntad.

En la exposición de motivos cita la sentencia del TEDH, a pesar de que esta sentencia fue anulada por este Tribunal en 2014 (1); la intención es justificar que la despenalización de la eutanasia debe hacerse con un régimen legal específico y

preciso sobre las modalidades de las conductas eutanásicas. Atendiendo a ello, la LORE establece, dos procedimientos: que sea el propio paciente la persona que termina con su vida para lo que precisa de la colaboración de un profesional sanitario que prescriba o suministre los medios necesarios y, como segunda modalidad, que sea el profesional sanitario quien ponga fin a la vida del paciente; en ambos casos, cuando se da un sufrimiento intolerable derivado de determinadas patologías.

En todo caso, la libertad del paciente, su autonomía y conocimiento son imprescindibles y deben estar protegidos de cualquier tipo de presiones externas o de decisiones apresuradas.

En definitiva, esta ley reconoce el derecho individual a la eutanasia, entendida como "la actuación que produce la muerte de una persona de forma directa e intencionada mediante una relación de causa-efecto única e inmediata, a petición informada, expresa y reiterada en el tiempo por dicha persona y que se lleva a cabo en un contexto de sufrimiento debido a una enfermedad o padecimiento incurable que la persona experimenta como inaceptable y que no ha podido ser mitigado por otros medios". Es una situación que se entiende vulnera la dignidad, la intimidad, la integridad física y moral y la libertad, lo que justifica "... que el bien de la vida pueda decaer a favor de otros bienes y derechos... ya que no existe un deber constitucional de imponer o tutelar la vida a toda costa y en contra de la voluntad del titular del derecho a la vida".

Autor para la correspondencia

CONTENIDOS DE LA LEY

La Ley consta de cinco capítulos, diecinueve artículos, siete disposiciones adicionales, una disposición transitoria, una disposición derogatoria y cuatro disposiciones finales. El capítulo I delimita su objeto y ámbito de aplicación y contiene definiciones que ya eran de uso habitual en asistencia sanitaria:

- Consentimiento informado. La conformidad libre, voluntaria y consciente del paciente, manifestada en pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que, a petición suya, tenga lugar alguna de las conductas expresamente autorizadas.
- Padecimiento grave, crónico e imposibilitante. Limitaciones que inciden directamente sobre la autonomía física y actividades de la vida diaria, de manera que no permite valerse por sí mismo, así como sobre la capacidad de expresión y relación, y que llevan asociado un sufrimiento físico o psíquico constante e intolerable para quien lo padece, existiendo seguridad o gran probabilidad de que tales limitaciones vayan a persistir en el tiempo sin posibilidad de curación o mejoría apreciable.
- Enfermedad grave e incurable. La que por su naturaleza origina sufrimientos físicos o psíquicos constantes e insoportables sin posibilidad de alivio que la persona considere tolerable, con un pronóstico de vida limitado, en un contexto de fragilidad progresiva.
- Médico responsable. Facultativo que tiene a su cargo coordinar toda la información y la asistencia sanitaria del paciente, con el carácter de interlocutor principal del mismo en todo lo referente a su atención e información durante el proceso asistencial, y sin perjuicio de las obligaciones de otros profesionales que participan en las actuaciones asistenciales (2).
- *Médico consultor*. Facultativo con formación en el ámbito de las patologías que padece el paciente y que no pertenece al mismo equipo del médico responsable.
- Objeción de conciencia sanitaria. Derecho individual de los profesionales sanitarios a no atender aquellas demandas de actuación sanitaria reguladas en esta ley que resultan incompatibles con sus propias convicciones.
- Prestación de ayuda para morir. Acción derivada de proporcionar los medios necesarios a una persona que cumple los requisitos previstos en esta ley y que ha manifestado su deseo de morir.
- Situación de incapacidad de hecho. Cuando el paciente carece de entendimiento y voluntad suficientes para regirse de forma autónoma, plena y efectiva por sí mismo, con independencia de que existan o se hayan adoptado medidas de apoyo para el ejercicio de su capacidad jurídica.

El capítulo II se refiere al derecho de las personas a solicitar la prestación de ayuda a morir y requisitos para su ejercicio.

Será una decisión autónoma, tras recibir información adecuada, que permita al paciente formar y expresar su voluntad, así como otorgar su consentimiento, para lo que recibirá todos los medios y recursos materiales y humanos que precise. La información incluirá todo sobre su proceso médico, las diferentes alternativas y posibilidades de actuación, incluida la de acceder a cuidados paliativos integrales comprendidos en la cartera común de servicios y a las prestaciones que tuviera derecho de conformidad a la normativa de atención a la dependencia. De ello quedará constancia en la historia clínica. Deberá ser español, mayor de edad y ser capaz y consciente al hacer el documento de solicitud que, estará fechado y firmado por el solicitante; dejará constancia de la voluntad inequívoca de quién la solicita y del momento en que se solicita. Esto se hará en presencia de un profesional sanitario que lo firma, incorporándose, también a la historia clínica.

En el caso de que el paciente no pueda comprender ni emitir un consentimiento válido (situación de incapacidad de hecho), pero sí existiera un documento de instrucciones previas, emitido cuando estaba en adecuadas condiciones psíquicas, una persona mayor de edad puede hacer la solicitud en su nombre, acompañada del mencionado documento de instrucciones previas. También puede presentar esta solicitud el médico que lo trata, aportando los documentos de instrucciones o voluntades emitidos previamente.

El capítulo III recoge el procedimiento para la realización de la prestación de ayuda para morir; todos los requisitos mencionados respecto a la autonomía del paciente y las circunstancias en que la ley autoriza la ayuda para morir. Todo ello genera importantes deberes para los médicos que resumimos seguidamente.

El médico responsable (MR) asume importantes competencias legales y ético-deontológicas. Presentada la primera solicitud por parte del paciente, el MR dispone de 2 días para verificar que se cumplen los requisitos previstos; seguidamente, iniciará con el paciente un proceso deliberativo sobre su diagnóstico, posibilidades terapéuticas y resultados esperables, así como sobre posibles cuidados paliativos, asegurándose de que comprende la información que se le facilita, que quedará, también, por escrito en un plazo máximo de 5 días. El periodo de reflexión será de 15 días mínimo, tras el que el paciente toma su decisión; en el caso de que persista en su manifestación se abre un nuevo proceso deliberativo para aclarar dudas y ampliar información, con un nuevo plazo máximo de 5 días. Veinticuatro horas después se requiere del paciente su decisión final que, en caso de mantener la solicitud de ayuda a morir lo transmite al MR que lo comunica al equipo asistencial y familiares que el paciente señale, procediendo ya éste a firmar el consentimiento informado. La misma comunicación se hace en caso de que el paciente desista.

El siguiente deber del MR es confirmar con el MC que corresponda, cuales son las patologías que padece el paciente, las cuales deben coincidir con las previstas en la ley. En el plazo máximo de 10 días, tras la segunda solicitud, se redactará un informe que se incorpora a la historia clínica. En el plazo máximo de tres días el médico responsable comunica al presidente de la Comisión de Garantías y Evaluación (CGE) que se va a proceder a la prestación de ayuda a morir, para el último control que prevé la ley. Si el informe del MC es desfavorable, el paciente podrá reclamar ante dicha Comisión. (3)

La "situación de incapacidad de hecho" se refería al paciente que no está en condiciones de dar un consentimiento válido, pero que en su día emitió documento de instrucciones previas o equivalentes, el cual debe aplicarse bajo la responsabilidad del MR La evaluación físico-psíquica de la "incapacidad de hecho" se hará conforme al protocolo del Consejo Interterritorial de Salud (CIS).

La CGE tiene una serie de obligaciones jurídicas y médicas para garantizar que todos los que intervienen en el proceso cumplen rigurosamente los deberes y los plazos. Para ello tienen acceso a la documentación y pueden comunicarse con las personas que intervienen y la persona solicitante. Esta emitirá el informe que prevé la ley que, si es favorable, servirá de resolución para que se aplique la prestación; un informe desfavorable deja abierta al paciente la posibilidad de reclamación judicial siguiendo el procedimiento contencioso-administrativo.

La descripción de la realización de la prestación de ayuda para morir indica que "debe hacerse con el máximo cuidado y profesionalidad...". El paciente puede elegir la modalidad en que quiere recibir la prestación. En el caso de que sea la "administración directa al paciente de una sustancia por parte del profesional competente", el MR, así como el resto de profesionales sanitarios, asistirán al paciente hasta el momento de su muerte. En el supuesto de que sea el propio paciente el que se autoadministra la sustancia proporcionada por el profesional sanitario, el MR, así como el resto de profesionales sanitarios, mantendrá la debida tarea de observación y apoyo a éste hasta el momento de su fallecimiento.

Realizada la prestación, el MR, en el plazo máximo de cinco días, debe remitir a la CGE dos documentos con un contenido especificado en la LORE a los efectos de que queden acreditados todos los datos del solicitante y cumplimiento de requisitos y circunstancias con identificación de todos los participantes.

Todo el procedimiento se ajustará al manual de buenas prácticas redactado por el CIS, para la realización de la prestación (4)

El capítulo IV garantiza el acceso a la prestación a quienes reúnan los requisitos y su derecho a la intimidad de los datos conforme a la legislación vigente (5,6).

El artículo 16 de este capítulo, "Objeción de conciencia de los profesionales sanitarios" dice así:

"1. Los profesionales sanitarios directamente implicados en la prestación de ayuda para morir podrán ejercer su derecho a la objeción de conciencia. El rechazo o la negativa a realizar la citada prestación por razones de conciencia es una decisión individual del profesional sanitario directamente implicado en su realización, la cual deberá manifestarse anticipadamente y por escrito. 2. Las administraciones sanitarias crearán un registro de profesionales sanitarios objetores de conciencia a realizar la ayuda para morir, en el que se inscribirán las declaraciones de objeción de conciencia para la realización de la misma y que tendrá por objeto facilitar la necesaria información a la administración sanitaria para que esta pueda garantizar una adecuada gestión de la prestación de ayuda para morir. El registro se someterá al principio de estricta confidencialidad y a la normativa de protección de datos de carácter personal."

El capítulo V se refiere a la CGE. Se crearán 19, formadas por médicos enfermeras y juristas. Sus miembros tienen el deber de que cada uno de los procesos se atenga a lo dispuesto en la LORE en cuanto a plazos, emisión de documentos, participación y cumplimiento de los deberes de los profesionales implicados, siendo la persona que solicita la prestación el centro de las actuaciones para que sus derechos le sean satisfechos conforme a lo dispuesto en esta ley.

Respecto a las disposiciones adicionales, comentamos las de mayor importancia médicolegal o ético-deontológica.

La primera regula la consideración legal de este tipo de muerte, dice: "la muerte consecutiva a la prestación de ayuda para morir tendrá la consideración legal de muerte natural a todos los efectos"

La cuarta, garantiza que las personas sordas, con discapacidad auditiva y sordociegas tengan garantizados todos los recursos y medios de apoyo (7).

En la disposición final primera, se modifica el Código penal en su artículo 143 apartados 4 y 5 que quedan como sigue:

- ... 4. El que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de una persona que sufriera un padecimiento grave, crónico e imposibilitante o una enfermedad grave e incurable, con sufrimientos físicos o psíquicos constantes e insoportables, por la petición expresa, seria e inequívoca de esta, será castigado con la pena inferior en uno o dos grados a las señaladas en los apartados 2 y 3.
- 5. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, no incurrirá en responsabilidad penal quien causare o cooperare activamente a la muerte de otra persona cumpliendo lo establecido en la ley orgánica reguladora de la eutanasia". (8).

DISCUSIÓN REFLEXIVA SOBRE LA LEY

El análisis y discusión de esta Ley merecería mucho más espacio del que disponemos aquí, como refleja la bibliografía (9, 10, 11,12) por lo que sólo nos referiremos a algunos aspectos de la misma.

- 1. Se inicia su motivación diciendo que responde a una demanda sostenida de la sociedad actual avalada en estudios demoscópicos. Precisamente una de las críticas más compartidas sobre la LORE es la ausencia de difusión, de divulgación social, de debate general y especializado, previos a su aprobación, tan necesarios para conocer, de verdad, la opinión de la ciudadanía sobre el tema. Algunos casos que se publicitaron de forma mediática como eutanasia eran casos de limitación del esfuerzo terapéutico (no aplicar medidas inútiles para prolongar una vida sin esperanza), o de rechazo al tratamiento (a lo que el paciente tiene derecho), con grave confusión para la ciudadanía. A la sociedad española se le ha hurtado el debate sobre la eutanasia. Su apresurada aprobación sin los informes del Consejo General del Poder Judicial, del Consejo de Estado o del Ministerio Fiscal o con el informe contrario del Comité Nacional de Bioética (13) no se justifica en una ley tan importante.
- El acto que se regula es absolutamente trascendente desde todos los puntos de vista. La LORE convierte en derecho la muerte de una persona producida de forma directa o proporcionándole los medios para ello, cuando ésta lo pide.

El pensamiento moderno se inició con el reconocimiento del derecho a la vida para todos, como bien superior y base de otros derechos (libertad, propiedad privada, el trabajo, la educación, la asistencia sanitaria...) reconocidos y protegidos con el paso de los siglos (14). Convertir la eutanasia en un derecho es un debate jurídico no pacífico (15). Consideramos que equiparar la vida como derecho fundamental a otros derechos como la dignidad o la libertad, no es equitativo, aunque estos sean bienes de gran valor que merezcan la protección constitucional. El dar a la vida humana un valor relativo, atendiendo a circunstancias personales, familiares, sociales, etc. ha sido un cambio social de criterio que sólo la historia juzgará en su justa gravedad. En los países donde la eutanasia se ha legalizado se está produciendo la aceptación, cada vez más permisiva de las circunstancias que la justifican respecto a la voluntad de la persona (enfermos cuyas funciones mentales están gravemente afectadas, menores, síndromes geriátricos múltiples o simplemente personas mayores cansadas de vivir, etc.), es la llamada "pendiente resbaladiza de la LORE". Estas decisiones y las que están por venir se nos reprocharán por generaciones venideras, cuando una futura sociedad regenerada en valores humanos y espirituales se haga realidad.

- . Nuestra sociedad dedica esfuerzos y recursos inmensos a prolongar la vida. Sin embargo, de ahí hemos pasado a la idea de que cuando el proceso vital se afecta patológicamente de una manera irreversible, los cuidados que esa persona necesita hasta el final natural de su vida ya no merecen esfuerzos ni recursos. El deterioro físico y psíquico parejo a la edad se ha enfrentado al concepto de dignidad, animando desde la autonomía y la libertad a disponer el final no natural de la vida. El gran riesgo es quién toma la decisión de que alguien muera, las circunstancias y el momento y los aspectos socio-económicos que dirigen estas decisiones.
 - Un aspecto importante de la LORE está en los deberes que esta genera para los médicos y otros profesionales sanitarios por lo que los legisladores deberían haberlos tenido más en cuenta. La objeción de conciencia permite no participar en el proceso; algunos autores defienden, incluso, la objeción de conciencia institucional (16), todo ello, merecería un profundo análisis que no cabe en este artículo. Llevar a cabo la muerte de un paciente, aún a petición de este, se considera, por la mayoría, un acto contrario a la ética médica, porque atenta contra la esencia del acto médico y sus fines de curar, aliviar, acompañar, consolar y evitar el sufrimiento proporcionando bienestar. Desde el Juramento Hipocrático, los Códigos de Ética y Deontología Médica universales han mantenido el respeto a la vida humana, patente en las Declaraciones de la Asociación Médica Mundial hasta la 70ª Asamblea celebrada en Tiflis (Georgia) en octubre de 2019 (17). En la 73ª Asamblea celebrada en Berlín, en octubre de 2022, se hacen importantes recomendaciones sobre el manejo del dolor, los síntomas y los cuidados paliativos y la educación de los profesionales en la atención a la enfermedad terminal (18). Esa es la posición del Consejo General de Colegios de Médicos de España, de diversos Consejos Autonómicos y del Comité Español de Bioética; todos rechazan la eutanasia y el suicidio médico asistido. Igualmente consta en el informe elaborado por un grupo de prestigiosos expertos de diferentes países del centro independiente de investigación bioética The Hastings Center de Nueva York. Así está escrito en el actual Código de Deontología Médica español (19) y se mantiene en la actualización, próxima a aprobarse. Es opinión extendida que la eutanasia no es un acto médico.
- 5. La LORE establece el término de "contexto eutanásico" para una situación patológica: que el paciente tenga un padecimiento grave, crónico e imposibilitante o una enfermedad grave e incurable; esta circunstancia debe producirle un sufrimiento insoportable que no puede ser aliviado en condiciones que considere aceptables, y no requiere que se trate de una situación terminal.

Respecto al sufrimiento como justificación, son muchas las situaciones vitales que conllevan sufrimiento; así, la enfermedad por los propios padecimientos, o por sentimientos de hacer sufrir a otros, de ser un estorbo, de soledad, de haber terminado el proyecto vital...), todo ello entristece, deprime y lleva a la angustia y la desesperanza, por lo que excluir patología mental es esencial en todos los casos, circunstancia que queda descuidada en la LORE. La medicina actual dispone de recursos farmacológicos y humanos como remedio a estos sufrimientos; son los "cuidados paliativos", asistencia indicada para la etapa final de la vida, adecuada al estado del paciente y a la personalización de sus cuidados. Hoy los pacientes merecen morir sin dolor, con sentimiento de bienestar y confort físico, psicológico y espiritual, según sus necesidades; la indicación médica de la sedación paliativa es un recurso más en estos cuidados (20). Sin dolor, con consuelo, compañía y apoyo afectivo y espiritual, el final de la vida puede ser una experiencia humana de gran valor.

La ayuda a la dependencia recibe recursos insuficientes (21). El propio Ministerio de Derechos Sociales reconocía en 2020 que más de 270.000 personas seguían pendientes de ayudas reconocidas; el Observatorio de la Dependencia Estatal decía ese mismo año que 152 personas mueren diariamente en España con ayuda reconocida y sin acceso a la misma; en determinadas zonas la espera para una plaza de residencia supera los 4 años.

En España disponemos de excelentes paliativistas (médicos y enfermeras) y llevamos años reclamando que esta asistencia llegue a todos los que la necesitan (22). Alrededor de 80.000 pacientes mueren cada año en España sin recibir estos cuidados (23). Según el Atlas de Cuidados Paliativos en Europa de 2019, de 51 países estudiados, España ocupa el puesto 31, junto a Georgia y Moldavia. Cuando se recomiendan 2 Servicios de cuidados paliativos por 100.000 habitantes, España cuenta con 0,6.

¿No habría sido más necesario atender la ayuda a la dependencia y una disposición sobre universalidad de los cuidados paliativos, antes que una ley de eutanasia?.

Respecto al Registro de objetores es una decisión que ha recibido el rechazo del Consejo General de Colegios Médicos, de Consejos Autonómicos y de Colegios Provinciales; el fundamento puede estar en el artículo 16.2 de la CE que "exime de la obligación de declarar a nadie sobre su ideología, religión o creencias", y así lo recoge la propia Ley de Protección de Datos. Sin embargo, A Ollero señala que la doctrina del TC al respecto es tan variada como contradictoria. Como miembro del Tribunal ya manifestó su voto particular respecto al registro de objetores y su posible contradicción con el artículo 16.2 de la CE, aunque la Sentencia 160/1987, FJ 5 b) señala que "...esta posible colisión desaparece por el mismo ejercicio del derecho a la objeción, que en sí lleva la renuncia del objetor a mantener en el ámbito secreto de su conciencia sus reservas ideológicas... La intimidad personal y el derecho a no declarar íntimas convicciones es algo que el objetor ha de valorar y ponderar en el contexto de las garantías que la Constitución le reconoce y decidir, nunca mejor dicho, en conciencia, pero a sabiendas también de la especial naturaleza del derecho de objeción y de las garantías que asimismo compete exigir a la comunidad y en su nombre al Estado. Cabe, pues, rechazar el reproche de inconstitucionalidad referido." (24). Nosotros lo defendemos este derecho a la intimidad no por cobardía de los objetores a hacer pública su decisión, sino por la propia eficiencia y agilidad organizativa. Estamos de acuerdo en que esta prestación es ya legal y debe estar disponible y se debe organizar con todas las garantías, pero ello será más fácil si se conoce quienes son los profesionales sanitarios dispuestos a participar en el proceso, porque son ellos los que deberán estar formados, capacitados y disponibles, todo ello protegido con el máximo nivel de confidencialidad. No consideramos útil y eficaz el que figuren en un registro aquellos con los que no se podrá contar. La objeción de conciencia sanitaria habría merecido un proceso de información, formación, debate, deliberación y decisiones personales que, en ningún momento se ha producido. Más de un año después de la entrada en vigor de la LORE siguen existiendo problemas de desconocimiento, descoordinación, retrasos e improvisación en su aplicación práctica.

- 7. Se está destacando un aspecto positivo de la eutanasia, la donación de órganos que se produce en algunos casos. El hacer un bien no puede apoyarse en el acto previo de quitar la vida a una persona; el hombre es un fin en sí mismo, no un medio para curar a otro a cambio de su propia vida.
- Merece comentario un aspecto médico-legal puro: La LORE ha cambiado el concepto médicolegal clásico diferencial entre "lo natural" y "lo violento". La patología natural deriva de procesos sin intervención extraña o externa al organismo, mientras que lo "lo violento" es toda fuerza ajena al organismo, venida de fuera por mecanismos diversos accidentales o intencionales y que causa daño o perjuicio, por ello, exige, socialmente una investigación judicial para determinar cómo sucedió, que daño produjo y si es preciso que los responsables de que eso ocurriera respondan y reparen el daño causado. Conforme a esto, la eutanasia es una acción violenta, pero la Ley dice "... tendrá la consideración legal de muerte natural a todos los efectos, independientemente de la codificación realizada sobre la misma". Esto nos parece una decisión arbitraria, cuyas consecuencias aún desconocemos (compañías aseguradoras, posibles denuncias por aplicación inadecuada de la LORE, etc.), aunque es lógico que este tipo de muerte quede al margen de la judicialización.
- 9. Otro aspecto legal es la modificación que la LORE hace del Código penal en su artículo 143, en el que penaliza el dar muerte a una persona cuando padezca la terminología médica considerada en la Ley como "contexto eutanásico" en

circunstancias "compasivas" no establecidas en la LORE, añadiendo el punto 5 que dice: "No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, no incurrirá en responsabilidad penal quién causare o cooperare activamente a la muerte de otra persona cumpliendo lo establecido en la ley orgánica reguladora de la eutanasia". Jurídicamente resulta llamativo que cuando se incumpla cualquiera de los requisitos de la LORE, la misma conducta puede ser punible y la muerte ya sería un delito violento. Así, si la modalidad de ayuda a morir la ejecutara un familiar u otra persona incluso profesional sanitario que no ha participado en el procedimiento y cumplido con lo previsto para cada papel específico o cumplido rigurosamente los plazos de emisión de informes, comunicaciones a los diferentes

intervinientes en el proceso, etc. estaría cometiendo un delito, En nuestra opinión este es un espacio de manifiesta inseguridad jurídica para los profesionales sanitarios que realicen la prestación.

Adjuntamos la Tabla 1 que recoge los datos del primer año de la LORE. Aunque consta algún análisis de los mismos (25, 26), es un tema aún poco debatido.

En definitiva, esta nueva ley ha traído a los médicos nuevos motivos de preocupación y a la Medicina nuevos retos doctrinales con raíces en la Ética y la Deontología cuyos principios se deben salvaguardar de tendencias que invitan a que apoyados en una autonomía individual radical, olvidemos la beneficencia como guía para el ejercicio médico.

Tabla 1.- Eutanasia en España en el primer año de aplicación de la LORE (25/06/2021 a 24/06/2022).

	· '		
CCAA	Solicitudes Eutanasia	Eutanasias realizadas	Eutanasias rechazadas
Andalucía	19	11	6
Aragón	18	3	8
Asturias	11	5	2
Islas Baleares	17	8	
Islas Canarias		7	
Cantabria	13	5	2
Castilla La Mancha	8	4	
Castilla y León			
Cataluña	137	60	4
Ceuta			
Extremadura		1	
Galicia	19	4	
La Rioja	2	1	
Madrid		19	
Melilla			
Murcia	5	4	1
Navarra		4	2
País Vasco	71	25	6
Comunidad Valenciana	23	13	4
TOTAL	343	174	

Datos de Asociación Derecho a Morir Dignamente y de El País (Linde, P; 22/06/22)

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

- M. Albert. Derecho a morir y abuso del derecho. La inadmisibilidad del caso Gross v. Suiza Comentario a la Sentencia de la Gran Sala del Tribunal Europeo de Derechos Humanos de 30 de septiembre de 2014. Medicina e Morale 2014/6: 1027-1045
- Ley 41/2002 de de autonomía del paciente, derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Crespo González, C. Eutanasia en nueve actos. Ed. Seleer, 2022.
- Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Manual de Buenas Prácticas sobre eutanasia. 24 de marzo de 2022. https://www.sanidad.gob.es/eutanasia/docs/Manual_BBPP_eutanasia.pdf
- 5. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal
- Ley 27/2007, de 23 de octubre, por la que se reconocen las lenguas de signos españolas y se regulan los medios de apoyo a la comunicación oral de las personas sordas con discapacidad auditiva y sordociegas.
- 8. Código penal
- 9. Marcos del Cano, AM; De la Torre Díaz, FJ. Y de nuevo la eutanasia, una mirada nacional e internacional. Ed. Dykinson. Madrid, 2019.
- Martínez Sellés, M. Eutanasia. Un análisis a la luz de la ciencia y la antropología: 10 claves. Ed. Rialp. Madrid, 2019.
- 11. Carreño Pavez, JE. La eutanasia y el suicidio asistido. Una mirada multidisciplinaria. Ediciones Universidad De Navarra, S.A. Pamplona, 2021.
- 12. Isorna Martínez de la Riva, S. Eutanasia: Un concepto actual interesadamente equívoco e inocentemente aceptado. Ed. Kindle, 2022.
- 13. Informe sobre la eutanasia y el suicidio asistido de Comité nacional de Bioética. 2021
- D. Gracia Guillén. Fundamentos de Bioética. Ed. Eudune
- Humphry, D; Wickett; A. El derecho a morir: comprender la eutanasia. Tusquets Editores, 2005
- Navarro-Valls, R. Eutanasia y objeción de conciencia. Ed. Palabra, S.A., 2022.
- 17. Asociación Médica Mundial. Declaración sobre la eutanasia y el suicidio con ayuda médica adoptada por la 70ª Asamblea General de la celebrada en Tbilisi, Georgia, en octubre 2019. https://www.wma.net/es/policiespost/declaracion-sobre-la-eutanasia-y-suicidio-con-ayudamedica/

- 18. Consejo General de Colegios de Médicos de España. Posicionamiento del CGCOM ante la eutanasia y el suicidio asistido. Madrid, 21 de mayo de 2018. https://www.cgcom.es/notas-de-prensa/asamblea-general-posicionamiento-del-cgcom-ante-la-eutanasia-y-el-suicidio-asistido
- 19. The Hastings Center. The goals of medicine: Setting new priorities. Hastings Cent Rep. 1996 Nov-Dec; 26(6):S1-27.
- Hernández Gil, A; Castellano Arroyo, M; Fernández-Crehuet Navajas, J; Eutanasia y Cuidados Paliativos. XXII Congreso Católicos y Vida Pública. Universidad CEU San Pablo, Madrid, 13 de noviembre 2020. https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/12596/1/Eutanasia_Hernandez_Congr_Cat%26VPubl_2020.pdf
- 21. Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030. Propuestas para la puesta en marcha de un "Plan de Choque para el impulso del Sistema para la Autonomía y la Atención a la Dependencia. 2 de octubre de 2020. https://dependencia.info/imagenes/plan-choque-residencias.pdf
- J. Batiz. Cuestiones sobre la eutanasia. Principios para cuidar la vida de quién sufre. Ediciones Nueva Eva, 2021
- 23. El Periódico de España. Más de 80.000 enfermos mueren cada año en España sin cuidados paliativos. Madrid, 7 de octubre de 2021. https://www.epe.es/es/sanidad/20211007/enfermos-saludhospitales-12177023
- 24. A. Ollero Tasara. Comunicación personal.
- 25. El País. Linde, P. Un año de eutanasia en España. 172 casos y una gran desigualdad entre las comunidades autónomas. Madrid, 22 junio de 2022.
- Asociación Derecho a Morir Dignamente. DMD evalúa el primer año de ley de eutanasia. Boletín trimestral, junio 2022.

Si desea citar nuestro artículo:

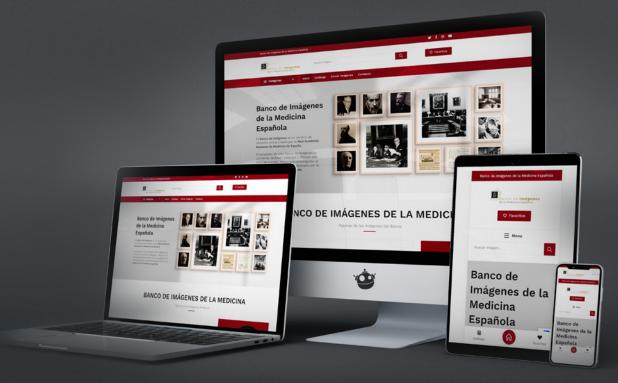
Castellano Arroyo M, Hernández Gil A. La Ley de eutanasia un año después: Legalidad y deontología. An RANM. 2022;139(03): 242–248. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev04

BANCO DE IMÁGENES DE LA MEDICINA ESPAÑOLA

www.bancodeimagenesmedicina.com



BASE DE DATOS GRÁFICA DE LA HISTORIA DE LA MEDICINA ESPAÑOLA



cha de lectura en la RAN

REVISIÓN

MEMORIAS SANITARIAS DE ANNUAL A ALHUCEMAS: LOS AVANCES MÉDICOS ENTRE 1921 Y 1925

HEALTH MEMORIES FROM ANNUAL TO ALHUCEMAS: MEDICAL ADVANCES BETWEEN 1921 AND 1925

Ricardo Navarro-Suay¹; José Antonio Rodríguez-Montes²; Fernando Gilsanz Rodríguez²; Javier Sanz Serrulla²; Francisco Vázquez de Quevedo³; Antonio Campos Muñoz².⁴

- 1. Teniente Coronel Médico. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" Madrid
- 2. Académico de Número. Real Academia Nacional de Medicina de España.
- 3. Académico Correspondiente. Real Academia Nacional de Medicina de España.
- 4. Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Palabras clave:

Annual; Alhucemas; Medicina Militar; Heridos; Avances médicos.

Keywords:

Annual; Alhucemas; Military Medicine; Wounded; Medical advances.

Resumen

En 2021 se cumple un siglo del *Desastre de Annual*, acontecimiento ocurrido en el Protectorado español de Marruecos entre el 21 de julio y el 9 de agosto de ese año, una de las más trágicas derrotas sufridas por el ejército español a lo largo de su historia. Entre el 8 de septiembre y 13 de octubre de 1925 la Armada y el Ejército español, en colaboración con tropas francesas, realizaron con éxito el desembarco de Alhucemas ocupando y pacificando la zona lo que contribuyó a poner fin a la Guerra del Rif.

Las circunstancias que concurrieron en este periodo bélico dieron lugar a importantes avances médicos y sanitarios. En apenas unos años se mejoró el transporte de los heridos empleando ambulancias, barcos- hospital y aviones sanitarios, se desplegaron hospitales de campaña en vanguardia para acortar el tiempo desde que se producían las bajas hasta que éstas recibían el primer tratamiento y se realizaron intervenciones quirúrgicas novedosas en aquella época, al emplear por primera vez en la Historia la anestesia epidural. Finalmente, gracias a un escalonamiento sanitario ágil y adaptado a la zona, los enfermos y heridos se recuperaban en hospitales de retaguardia ubicados en la Península Ibérica.

Médicos militares y civiles, enfermeras de la Cruz Roja española, religiosas, frailes, sanitarios, militares, voluntarios... aplicaron sus conocimientos, tesón y trabajo en aras del cuidado del enfermo, sin lugar a dudas, fin último de cualquier profesional de la sanidad.

Year 2021 marks a century since the Annual Disaster, an evento that ocurred in the Spanish Protectorate of Morocco bewtween July 21 and August 9 of that year, one of the most tragic defeats suffered by the Spanish Army through its history. Between September 8 and October 13, 1925, the SPanish Navy and Army in collaboration with French tropos, successfully landed at Alhucemas Bay, occupying and pacifying the área, which contributed to end the Rif War. The circumstances that occurred in this war period gave rise to important medical

The circumstances that occurred in this war period gave rise to important medical and health advances. In just a few years, wounded transport was improved emplying ambulances, hospital ships and medical planes; filed hospital were deployed in the Forefront to shorten the time from the battle field to the first treatment facility; surgical procedures were performed with innovative techniques at that time, epidural anesthesia was discovered and finally, thanks to an agile health system adapted to the área, sicks and wounded soldiers were recovered in hospital located in the Iberian Peninsula.

Military and civil doctors, nurses from Spanish Red Cross, nuns, friars, health workers, soldiers, volunteers...applied their knowledge, tenacity and work for the sake of caring for patient, without any doubt, the ultimate goal for any health professional.

1. INTRODUCCION

En 2021 se cumplió un siglo del "Desastre de Annual", acontecimiento ocurrido en el Protectorado de Marruecos entre el 21 de julio y el 9 de agosto de ese año, una de las más trágicas derrotas sufridas por el ejército español a lo largo de su historia. Entre el 8 de septiembre y 13 de octubre de 1925 la Armada y el Ejército español, en colaboración con tropas francesas, realizaron con éxito el desembarco de Alhucemas ocupando y pacificando la zona española del Protectorado en la primavera de 1926, lo que contribuyó a poner fin a la guerra del Rif. La batalla de Annual ocasionó 13.363 muertos (1). A lo largo de esta contienda mueren en combate 28 médicos militares, dos farmacéuticos militares, cinco veterinarios militares y 78 militares de la Compañía Mixta de Sanidad (2). En el desembarco de Alhucemas se contabilizaron 361 muertos (3). Se concedieron cinco cruces laureadas de San Fernando y cinco medallas militares individuales entre los miembros del Cuerpo Militar de Sanidad (4).

Recientemente se ha realizado en la Real Academia Nacional de Medicina de España una exposición temporal y una Sesión Conmemorativa con el título "Memorias sanitarias. De Annual a Alhucemas. Los avances médicos entre 1921 y 1925" con la finalidad de mostrar al público la importancia de esta guerra, desde un punto de vista médico.

El objetivo del presente estudio es revisar, a juicio de los autores, los diez principales avances sanitarios acontecidos durante ese periodo en el territorio español del norte de África.

2. AVANCES MÉDICOS PRODUCIDOS DURANTE EL CONFLICTO

2.1. Hospital de montaña

Fruto de la experiencia obtenida por el comandante médico Mariano Gómez Ulla en el frente europeo durante la Primera Guerra Mundial y de la necesidad de acortar el tiempo entre la aparición de las bajas militares y el inicio del tratamiento quirúrgico, se diseñó el denominado "hospital de montaña".

Era una instalación médica de tratamiento con una estructura modular. Los heridos eran recibidos en dos tiendas cuadrilongas. De esta formación pasaban a otra tienda donde se realizaban las maniobras preoperatorias y se alojaba el grupo de esterilización. Desde la tienda del preoperatorio se pasaba al quirófano por un pasillo de fuelle de lona. Se contaba con un grupo electrógeno suficiente para el quirófano y todo el campamento.

Cuando la operación militar era de cierta envergadura, se asignaba un módulo quirúrgico más. Los módulos de hospitalización eran de composición variable, llegando a constar de cinco tiendas con una capacidad de 20 camas cada una (100 camas en total). La autonomía del hospital de montaña sin reaprovisionamiento era de 200 intervenciones quirúrgicas (5).

2.2. Equipo quirúrgico desplegado por medios aéreos

El apoyo quirúrgico a vanguardia seguía siendo un objetivo primordial para la sanidad española durante la campaña. La aviación podía contribuir a desplegar un equipo médico en las proximidades del frente de manera rápida y evitando la orografía del terreno. Esta fusión de capacidades médicas y logísticas tuvo su fruto la noche del uno de noviembre de 1922. Se hacía necesario el refuerzo de los servicios sanitarios del campamento de Dar Drius por la llegada incesante de heridos desde la ladera del monte Infermin. El mando dispuso que partiese un aeroplano estacionado en campamento de Dar Drius hacia el aeródromo de Nador (Melilla) para recoger a un equipo quirúrgico y trasladarlo de vuelta a Dar Drius.

Después de recoger y preparar el material sanitario necesario, el equipo quirúrgico compuesto por el comandante Víctor Nogueras, el teniente médico Manuel Crespo, el ayudante de sanidad Quintanilla Navarro y la enfermera militar Elvira López Maurín se personó en el aeródromo militar. Las aeronaves empleadas fueron el De Havilland nº 52 y del De Havilland nº 45 teniendo el vuelo una duración de 36 minutos.

Al aterrizar en el campamento de Dar Drius se encontraron 23 muertos y 366 heridos. El Dr. Nogueras y su equipo empezaron de inmediato a trabajar hasta que regresaron a Melilla por vía aérea dos días más tarde.

Este iba a ser el primer transporte de personal sanitario realizado por nuestro país, el primer vuelo de una mujer sanitaria y uno de los primeros vuelos nocturnos en la historia de la aviación española (6).

2.3. Hospitales de retaguardia en la Península Ibérica

Una vez realizada la primera atención en los hospitales desplegados en el norte de África, las bajas podían ser evacuadas hasta hospitales en la península para continuar con el tratamiento. Los principales hospitales a retaguardia peninsulares se encontraban en el litoral. Las bajas eran transportadas en buques hasta el puerto y desde allí en ambulancias o ferrocarriles hasta el hospital (7).

Este escalonamiento sanitario también sirvió para generar especialización en el tratamiento. En el hospital de Málaga, el Dr. Manuel Bastos Ansar creó un primer esbozo de lo que sería posteriormente los servicios de traumatología, creándose en esta ciudad el servicio de cirugía ortopédica que contaba con una sección de reeducación de inválidos (8).

2.4. Trenes sanitarios

En el verano de 1921, tras la batalla de Annual, se diseñó un coche ambulancia de Ceuta a Tetuán. Se cuidaba mucho todo lo relativo a la inspección y limpieza del material, estableciéndose un reglamento específico sanitario (9).

Al hospital de Melilla se le dotó de un apeadero propio en la zona frontal para facilitar el embarque de los heridos y enfermos que habían sido evacuados desde el frente y para trasladar a los que se evacuaban en barco o en hidroavión (10).

2.5. Transporte sanitario naval

El elevado número de bajas entre muertos, enfermos y heridos tras el desastre de Annual hizo que todos los medios sanitarios en el Protectorado español fueran insuficientes. La Armada empleó el vapor "Alicante" como buque para transportar heridos. Hizo más de 20 viajes entre agosto y diciembre de 1921 principalmente desde Melilla a Málaga, llegando a transportar hasta 550 bajas en un solo viaje. De forma puntual, también se emplearon distintos buques civiles con una finalidad sanitaria. Tras el desastre de Annual, se alistó el buque "Barceló" de la compañía transmediterránea para adaptarlo a buque hospital. Se modificó su estructura de forma importante, logrando una capacidad total de 266 bajas encamadas a bordo (11).

2.6. Aviones sanitarios

Una nueva forma de reducir el tiempo entre la aparición de bajas de combate y el inicio del tratamiento quirúrgico fue el empleo de aeronaves como medio de transporte de estas bajas hasta una instalación quirúrgica. La llegada del primer avión sanitario Breguet XIV Tbis Nº 98 al aeródromo de Tablada (Sevilla) fue en mayo de 1923. Más tarde llegaría un segundo avión al aeródromo de Tetuán.

El primer traslado de un herido fue desde Dar-Drius a Nador el día 8 de junio de 1923 en un vuelo de 30 min. Normalmente este trayecto era realizado en artolas o carromato, y tardaba unos dos días.

En agosto de 1925, la Cruz Roja española adquiere dos aviones Junkers F13 para la evacuación sanitaria rápida de los heridos graves del desembarco de Alhucemas. Estos se caracterizaban por poder operar tanto en aeródromos como en el mar por la fácil instalación de ruedas o flotadores (12, 13).

2.7. Escalonamiento sanitario

Una de las bases de la atención sanitaria en campaña es contar con un adecuado escalonamiento sanitario que permita evacuar a las bajas de forma continua y progresiva hasta el tratamiento definitivo. En la

campaña de Marruecos, la complicada orografía, la ausencia de pistas adecuadas y en ocasiones, unos escasos medios de evacuación generaron la necesidad de implementar avances en la logística sanitaria.

El comandante médico Van Baumberghen, presentó un esquema de escalonamiento en 1924 en el que detalla la composición de los regimientos, el personal, el material, los sistemas de evacuación y hospitales existentes en la época. En este esquema aparecen los primeros equipos quirúrgicos. Estaban constituidos por un cirujano jefe, un ayudante de manos, un anestesista, un practicante y dos enfermeras o sanitarios. Tenía por objeto la asistencia de los heridos de guerra, tanto en los hospitales militares de vanguardia y de retaguardia (14).

2.8. Avances en la técnica quirúrgica y anestésica

El elevado número de bajas, ocasionadas tanto en el combate como por las enfermedades generaron que los médicos desplegados en aquella zona de operaciones obtuvieran una importante experiencia clínica, mejorando progresivamente la atención médica a los combatientes conforme progresaba el conflicto.

A nivel quirúrgico se implementó la cirugía del control de daños como método de elección para el tratamiento de las bajas de combate.

Desde un punto de vista anestésico, el comandante médico Fidel Pagés Miravé describe por primera vez la técnica epidural en 43 pacientes atendidos en la zona, siendo ésta una de las principales aportaciones españolas para la anestesiología (15,16).

Muchos de estos avances fueron publicados en revistas científicas o libros monográficos que fueron esenciales para preservar el legado del conocimiento. Médicos como Mariano Gómez Ulla, Fidel Pagés Miravé, Víctor Manuel Nogueras, Teófilo Rebollar Rodríguez, Manuel Bastos Ansart o José Alberto Palanca Martínez-Fortún pasaron a la historia de la medicina española gracias a sus mejoras conseguidas en las bajas durante este conflicto y tres de ellos ingresaron como miembros de la Real Academia Nacional de Medicina de España (17,18).

2.9. Medicina humanitaria

La labor desarrollada por los médicos españoles no se debe circunscribir únicamente a la contienda. Durante varias décadas, la sanidad militar española fue la responsable de prestar asistencia médica a la población indígena del Protectorado español. Se inauguraron dispensarios por todo el territorio en los que se desarrollaron importantes medidas preventivas.

Esta capacidad permitió que por primera vez los habitantes rifeños recibieran una medicina basada en el método científico. También es necesario destacar la asistencia médica realizada a los prisioneros de guerra por oficiales médicos españoles, también en situación de cautividad (19).

2.10. Asistencia sanitaria en el desembarco de Alhucemas

La mayor parte de avances comentados con anterioridad se emplearon por la Sanidad Militar y por la Cruz Roja españolas durante el desembarco de Alhucemas, a juicio de los autores, de una forma sobresaliente.

Durante este desembarco, cada una de las dos brigadas que participó en el asalto anfibio estaba dotada con una ambulancia de campaña, una sección de 100 camillas, una sección de servicios higiénicos y un hospital de campaña. La Armada empleó trece de los 36 buques utilizados en labores sanitarias; tres de ellos estuvieron habilitados como buques hospital y contaban con varios equipos quirúrgicos. Además, dos barcazas de desembarco fueron medicalizadas para que pudieran servir como medio de evacuación desde la playa hasta los buques. Como se ha descrito con anterioridad, se contó con varios aviones para realizar labores de aeroevacuación (3).

3. CONCLUSIONES

Los conflictos en el Protectorado de Marruecos ocurridos entre 1921 y 1925 supusieron un auténtico reto para la medicina de nuestro país produciéndose numerosos avances médicos y logístico-sanitarios. Todos estos progresos permitieron mejorar la asistencia sanitaria y avanzar en el conocimiento científico, aspectos fundamentales para la medicina que se realizó en posteriores contiendas bélicas y catástrofes.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Massons-Esplugues JM. Historia de la Sanidad Militar española. Barcelona: Pomares Corredor;1994.
- Guiote-Linares, MJ. La sanidad militar durante la campaña de Melilla de 1921. Ejército 2021; 963: 78-81.
- Navarro Suay R, Plaza Torres J. 1925: Cuando volvimos a ser grandes...el apoyo sanitario en el desembarco de Alhucemas. Sanid Mil 2012; 68(4): 247-256.

- Caballeros de la Real y Militar Orden de San Fernando Sanidad Militar. Madrid. Real Orden de San Fernando. 2009.
- 5. Martín Sierra F. Hospital quirúrgico de montaña "Gómez Ulla". Med Mil 2020;56(2): 117-121.
- González Canomanuel MA. Elvira López Maurín, la primera enfermera militar de la aviación sanitaria española. La historia de un acto heróico olvidado. Sanidad Mil 2017; 73(1): 309-315.
- Beláutegui-Fernández. Sanitarios militares en la guerra de África, 1909-1927. Madrid. Ed. Ministerio de Defensa. 2011.
- 8. Bastos Ansart M. De las guerras coloniales a la guerra civil, memorias de un cirujano. Barcelona. Ed. Ariel. 1969.
- Trenes hospital [citado 2022 Jul 5] Disponible en: https://museodelferrocarril.org/Saludymedicina/ trenes_sanitarios.asp
- Diz-Rodríguez MR, Villanueva-Serrano S, Diz-Rodríguez L, Robledo-Aguilar A, Judea-Carballa B. Paseo histórico por los hospitales militares de Melilla. Med Mil 2003;59(1):40-45.
- González García O. El transporte sanitario naval en España (1859-1939). [Tesis Doctoral]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2013.
- 12. González-Canomanuel MA. El origen del aerotransporte sanitario en España. Una historia olvidada de la medicina de Urgencias. Emergencias 2019;31:283-286.
- González-Canomanuel MA. Aportaciones de la Cruz Roja al comienzo de la aviación sanitaria. Ed. Cruz Roja Española. 2021
- Pereira Pinilla MJ. El desastre de Annual: su repercusión a nivel sanitario. Noticias de Enfermería 2010. 76: 42-47.
- Gilsanz-Rodríguez F, Guasch-Arévalo E, Brogly N. Fidel Pagés Miravé en el centenario de su publicación de 1921. Historia de la anestesia epidural. Rev Esp Invest Quir 2021; 24(2): 71-82.
- Velázquez-Rivera I. Aproximación a la obra científica del Comandante médico Fidel Pagés Miravé. Sanid. Mil 2011;67(S1): 131-134.
- 17. Vaquero C, Soriano J, del Río L, San Norberto E. Médicos y sanitarios en el desastre de Annual (1921) Rev Esp Invest Quir 2021; 24(1): 28-34.
- Sánchez-Regaña J. La atención médica durante el desastre de Annual. En: Sanidad militar, 500 años de servicio a España. 2014. pp 165-174.
- Martínez-Antonio FJ. Aspectos de la labor civil de los médicos militares en la primera fase del protectorado español en Marruecos (1906-1927). En: Sanidad militar, 500 años de servicio a España. 2014. pp 158-164.
- Aláez-Rodríguez O. La lección logística de Alhucemas. Revista General de Marina 1972.183(12): 595-622.

Si desea citar nuestro artículo:

Navarro-Suay R, Rodríguez-Montes JA, Gilsanz Rodríguez F; Sanz Serrulla J; Vázquez de Quevedo F; Campos Muñoz A. Memorias sanitarias de Annual a Alhucemas: los avances médicos entre 1921 Y 1925. An RANM. 2022;139(03): 250-253. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev05

Enviado: 02.07.22 | Revisado: 12.07.22 | Aceptado: 10.08.22

REVISIÓN

RENDIMIENTO COGNITIVO EN INDIVIDUOS CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO DE ACUERDO A LA EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS Y EL COCIENTE INTELECTUAL PREMÓRBIDO

COGNITIVE PERFORMANCE IN INDIVIDUALS WITH A FIRST PSYCHOTIC EPISODE ACCORDING TO AGE AT ONSET OF PSYCHOTIC SYMPTOMS AND PREMORBID INTELLIGENCE QUOTIENT

Mariola Molina-García¹; Celso Arango¹

1. Institute of Psychiatry and Mental Health. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), CIBERSAM, Madrid, Spain.

Palabras clave:

Primer episodio de psicosis; Inteligencia premórbida; Edad de inicio de psicosis; Rendimiento cognitivo; Heterogeneidad; subgrupos.

Keywords:

First episode of psychosis; Premorbid intelligence; Age of onset of psychosis; Cognitive performance; Heterogeneity; subgroups.

Resumer

Introducción: Existe una gran variabilidad en el perfil de rendimiento cognitivo de individuos con un primer episodio psicótico (PEP). El cociente intelectual premórbido (CI-p) y la edad de inicio de psicosis son dos factores pronósticos relevantes en la práctica clínica ampliamente explorados por separado en la investigación sobre psicosis (1,2), que podrían ayudar a explicar la heterogeneidad cognitiva presente en individuos con un PEP.

Métodos: El presente estudio observacional longitudinal prospectivo de dos años de seguimiento examina el rendimiento neurocognitivo en 255 individuos con un PEP y326 participantes control. Comparamos mediante ANOVA cuatro subgrupos PEP de acuerdo a los siguientes criterios: inicio de psicosis anterior o posterior a los 18 años, y CI-p inferior al promedio (CI-p <85) o dentro del promedio (CI-p \ge 85). Aplicamos un análisis ANOVA de dos factores de efectos mixtos y ANOVA de medidas repetidas para evaluar los cambios en el rendimiento cognitivo de los subgrupos asociados al tiempo. **Objetivo general:** caracterizar a nivel sociodemográfico y neurocognitivo cuatro subgrupos PEP definidos según la edad de inicio de psicosis (<18 o ≥ 18) y CI-p (bajo o promedio) y comparar el rendimiento cognitivo en los momento basal y dos años. Resultados: Los subgrupos con CI-p/bajo demostraron un peor rendimiento cognitivo (inferior a -1,5 DT) en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio con inicio temprano y adulto (dentro de -1 DT), en atención y velocidad de procesamiento (p < 0.001), memoria de trabajo (p < 0.001), memoria verbal (p < 0.001) y funciones ejecutivas (p <0,001) tanto en la evaluación basal como a los dos años. El rendimiento cognitivo del subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio no se diferencia con el de los adultos con CI-p/promedio y además mejora sus puntuaciones con el tiempo. Discusión: Nuestros resultados sugieren que la presentación de síntomas psicóticos en pacientes con un CI-p inferior al promedio, se asocia a un perfil globalmente alterado. La estimación del CÎ-p en las primeras etapas del trastorno puede ayudar a identificar individuos que requieran de una intervención temprana personalizada de corte neurocognitivo.

Abstract

Introduction: There is great variability in the cognitive performance profile, clinical presentation, course of symptoms, and subsequent functioning in individuals with a first episode of psychosis (FEP). Premorbid IQ (pIQ) and age of onset are two important prognostic factors relevant to clinical practice and broadly explored in psychosis research (1,2) that could help to explain heterogeneity in cognitive performance after FEP. Methods: The present prospective longitudinal (two-year) observational study examines the neurocognitive performance profiles of 255 individuals with FEP and 326 controls. Using ANOVA, we compared four FEP subgroups according to the following criteria: age of onset before or after 18 years old, and pIQ below or above 85. We examined cognitive changes in the subgroups with pair-wise comparisons, two-way mixed ANOVA, and repeated measures ANOVA.

General objective: to characterize the neuropsychological profiles of the four subsets of individuals with a FEP defined by age of onset of psychosis (<18 or ≥ 18) and p-IQ (low or average) and to compare these subgroups' neuropsychological performance, at baseline and at two-year follow-up.

Results: The subgroups with early-onset and adult-onset low pIQ showed cognitive deficits more than 1 SD below the control mean and significantly different from early- and adult-onset average pIQ subsets at both the baseline evaluation and the two-year follow-up. These deficits were in attention and processing speed (p <0.001), working memory (p <0.001), verbal learning and memory (p <0.001), executive function (p <0.001), and global cognition (p <0.001). Cognitive performance in the early-onset average pIQ subgroup did not differ from that of the adults with average pIQ, and the former subgroup showed improved scores over time.

Discussion: Our results suggest that the presentation of psychotic symptoms in patients with a lower than average pIQ is associated with a globally impaired profile. Estimating pIQ in the early stages of the disorder can help identify individuals who require early personalized neurocognitive intervention.

INTRODUCCIÓN

Los déficits cognitivos se consideran una característica central de la psicosis por su estabilidad en el tiempo, su relativa independencia del curso de los síntomas y del tratamiento farmacológico (3). Los estudios prospectivos llevados a cabo en cohortes de recién nacidos evidencian déficits neuropsicológicos desde la etapa premórbida en individuos que posteriormente (en la juventud o adultez) desarrollan esquizofrenia (4), trastorno esquizofreniforme (5,6) o un trastorno afectivo que cursa con psicosis (7,8). En individuos que experimentan un primer episodio psicótico (PEP), la evidencia meta-analítica identifica un bajo rendimiento cognitivo general de aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media (9). Sin embargo, también hay evidencia que encuentra heterogeneidad en el perfil de rendimiento cognitivo de individuos con psicosis (10).

En líneas generales, hay autores que proponen tres perfiles cognitivos en pacientes con un trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE): un grupo relativamente intacto (~20%), cuyo rendimiento cognitivo se encuentra dentro de 0.5 DT respecto al grupo control; un grupo intermedio (~36%), con un déficit cognitivo general moderado, con puntos fuertes y débiles de desempeño (entre -0.5 y -1.5 DT); y un tercer subgrupo, caracterizado por un déficit cognitivo global y grave (~44%; 10). Sin embargo, aún se desconocen los determinantes de dicha variabilidad cognitiva.

Hay estudios que señalan el valor pronóstico del CI premórbido (CI-p) sobre el rendimiento cognitivo posterior (11,12). La presencia de un CI-p bajo es un factor de riesgo de esquizofrenia (13) relacionado con alteraciones en el neurodesarrollo (6,11) y en pacientes con TEE con CI-p bajo, el déficit en dominios específicos de atención, memoria y función ejecutiva es más pronunciado (14,15).

Además, la edad de inicio de psicosis puede ser más temprana en pacientes con CI-p bajo (15,16), asociándose una puntuación de CI-p<85 con una probabilidad hasta cuatro veces mayor de inicio temprano de psicosis (17), lo que a su vez sabemos que se relaciona con un perfil cognitivo de mayor afectación (2).

El inicio temprano de psicosis (anterior a los 18 años) se ha asociado a un mayor déficit en el CI-p (2,13) y un peor rendimiento tras el PEP en velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal y funciones ejecutivas que cuando el inicio de psicosis tiene lugar en la etapa adulta (2). Asimismo, un reciente trabajo (18) en el que se compara el perfil cognitivo de un grupo de individuos con PEP de inicio temprano (≤18 años) con el de un grupo de inicio en la juventud/adultez temprana (19-24 años) y en la adultez (≥25 años), informa de un peor rendimiento del grupo de inicio temprano en los dominios de atención sostenida, funciones ejecutivas y el rendimiento cognitivo global en comparación con sendos grupos de inicio en la adultez.

Sin embargo, aunque el CI-p y la edad de inicio son dos variables pronósticas clínicamente relevantes (2,13) en la literatura revisada faltan estudios que exploren el efecto de ambos factores sobre el rendimiento cognitivo. El presente estudio tiene como objetivo comparar el rendimiento cognitivo de subgrupos de individuos con un PEP según su inicio de psicosis sea temprano vs. adulto y el CI-p sea bajo vs. promedio. La hipótesis principal fue que el subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos (<18 años) y un CI-p <85 presentará un funcionamiento cognitivo general y en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo aprendizaje y memoria verbal y funciones ejecutivas inferior al de otros subgrupos de PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o CI-p ≥85, tanto en la visita basal como en la de seguimiento a dos años.

MÉTODOS

Participantes:

El presente estudio incluyó 255 individuos que habían experimentado un PEP y 326 participantes control de 10 a 36 años que participaron en dos estudios multicéntricos, naturalísticos y de seguimiento longitudinal a dos años cuya metodología y objetivos fueron equivalentes: 1) "Estudio Longitudinal de Primeros Episodios en Niños y Adolescentes (19); e 2) "Interacción Gen-Ambiente en Primeros Episodios Psicóticos" (20). Para el presente estudio, se seleccionaron aquellos participantes que cumplían con las siguientes premisas: edad de inicio de psicosis de 10 a 35 años y haber realizado las evaluaciones: del CI-p, clínica basal y longitudinal y neuropsicológica basal.

Los criterios de inclusión del grupo de pacientes fueron los siguientes: *a)* edad entre 7 y 35 años; *b)* presencia de síntomas psicóticos positivos, como delirios o alucinaciones, en el contexto de un primer episodio de psicosis con una evolución máxima de entre 6 y 12 meses. El grupo control debía presentar: *a)* edad equivalente a los sujetos PEP; *b)* ausencia de diagnóstico psiquiátrico DSM-IV; y *c)* perfil sociodemográfico similar al grupo de pacientes (sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico). Además, todos los participantes tenían que: *a)* hablar y comprender el castellano y *b)* firmar el consentimiento informado.

El criterio de exclusión específico para los pacientes fue: presencia de cualquier otro trastorno mental que pudiera explicar los síntomas psicóticos. Los criterios de exclusión específicos del grupo control fueron: *a*) presencia de trastorno psicótico pasado o el momento de inicio del estudio; y *b*) familiar de primer grado con historial de trastorno psicótico. Y para todos los participantes fueron criterios de exclusión: *a*) discapacidad intelectual según los criterios del DSM-IV (21); *b*) presencia de trastornos neurológicos y enfermedades orgánicas con impacto en la salud mental; *c*) antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia; y *d*) embarazo o lactancia.

Definición de los subgrupos según el CI-premórbido y la edad de inicio de psicosis:

Estimamos el CI-p mediante la subprueba de vocabulario escala de inteligencia de Wechsler: WISC-R (22) o WISC-IV (23) para participantes \leq 16 años, y WAIS-III (24) para \geq 17 años. Se trata de una tarea asociada a la inteligencia cristalizada (25) que no se ve afectada de forma importante por la presencia de psicopatología (26) y ha sido utilizada como medida indirecta del CI-p en individuos con un PEP (15). Para su estimación se aplicó la fórmula: puntuación estandarizada de vocabulario \times 5 + 50. Consideramos rendimiento bajo a una puntuación de CI-p <85, y rendimiento promedio, a un CI-p \geq 85 (27).

La edad de aparición de los síntomas psicóticos se evaluó retrospectivamente al inicio del estudio considerando inicio temprano de psicosis cuando la aparición de sintomatología positiva (delirios, alucinaciones o desorganización) ocurrió antes de los 18 años, e inicio en la etapa adulta cuando fue posterior a los 18 años (28). Como resultado, se obtuvieron cuatro grupos: de inicio temprano (<18 años) y CI-p/bajo (N = 41, 16,1%); de inicio en la adultez (\geq 18 años) y CI-p/bajo (N = 30, 11,8%); de inicio temprano y CI-p/promedio (N = 70, 27,5%); y de inicio en la adultez con CI-p/promedio (N = 114, 44,7%).

Evaluación psiquiátrica:

Al inicio del estudio se recopilaron los datos sociodemográficos: edad, sexo y nivel socio-económico. Mediante la entrevista diagnóstica semiestructurada para los trastornos del eje I y del eje II del DSM IV, SCID-I (29) y SCID-II (30) para mayores de 18 años y la entrevista Kiddie-Schedule para los menores de 18 años (31) valoramos la presencia/ ausencia de diagnóstico actual o en otros momentos de la vida. Asimismo, se administró la Escala de Ajuste Premórbido (32), tomando la información relativa hasta los 11 años por ser la explorada en todos los participantes, y se calculó la duración de psicosis no tratada (DUP, días transcurridos desde los primeros síntomas positivos hasta la evaluación inicial). Para ambas visitas, obtuvimos la variable "dosis media diaria" (DMD) de medicación antipsicótica, calculando su equivalencia a mg de clorpromazina (33). La descripción de la evaluación de sintomatología y funcionamiento global de los individuos con un PEP está disponible en Molina-García et al. (34).

Evaluación neuropsicológica:

Se evaluaron 5 de los 7 los dominios cognitivos específicamente afectados en pacientes con TEE recogidos en el consenso MATRICS (35). En la Tabla 1 aparecen las medidas seleccionadas para calcular los correspondientes dominios. Las puntuaciones directas se transformaron a puntuaciones z en base a la media y desviación estándar del grupo control de referencia según el rango de edad (de 9 a15; 15-18; 18-25; 25-35).

Análisis estadístico:

Examinamos la distribución de las variables continuas (test Kolmogorov-Smirnov y test de Levene) y obtuvimos las frecuencias o la media y desviación estándar para la caracterización sociodemográfica, clínica y cognitiva. Se utilizó análisis de varianza de un factor (ANOVA) para comparar las variables continuas entre subgrupos con método post-hoc Bonferroni si se cumplía el supuesto de homocedasticidad o Games-Howell cuando las varianzas eran distintas, y se calcularon los tamaños del efecto d de Cohen (efecto pequeño d> 0,2, medio d> 0,5, grande, d> 0,8). Además, exploramos los efectos de la medicación y sexo mediante ANCOVA. Para las variables categóricas se aplicó chi-cuadrado con el método post-hoc y Benjamini Hochberg.

Tabla 1 Dominios cognitivos y las c	orrespondientes pruebas neuropsicológicas.
Dominio Cognitivo	Prueba neuropsicológica
Atención y Velocidad de Procesa- miento	 Prueba de atención Conners' Continuous Performance Test-II; CPT: tiempo de reacción Dígitos directos Tiempo en completar la prueba Trail Making-Parte A Stroop Test, lámina color, lámina palabra
Memoria de Trabajo	 Subprueba de dígitos en ordenación inversa y la subprueba de números y letras La prueba Trail Making-Parte B
Memoria y Aprendizaje Verbal	 Test de Aprendizaje verbal España-Complutense: puntuación total de aprendizaje, puntuación de recuerdo a corto plazo, puntuación de recuerdo a largo plazo total y puntuación de reconocimiento.
	• Trail Making Test, tiempo en completar TMT-Parte B menos el tiempo en completar TMT-Parte-A.
	• Número de palabras en el test Controlled Oral Word Association
Funciones Ejecutivas	• Número de palabras en el Test Barcelona, número de palabras de animales
	• Test Stroop, efecto interferencia palabra-color y puntuación de interferencia.
	• Test de Clasificación de Cartas Wisconsin: número de errores, número de errores perseverativos y número de categorías.

Para que las puntuaciones más altas reflejaran un mejor desempeño, se cambió el signo de la puntuación z de positivo a negativo de aquellas pruebas donde una puntuación directa más alta indicase un peor desempeño (tiempo de ejecución en TMT-A y TMT-B, tiempo de reacción en CPT y errores en WCST). Las puntuaciones z se truncaron en +/- 4, para evitar variables con casos atípicos.

Evaluamos los efectos principales de grupo, tiempo y de la interacción (grupo x tiempo) sobre las puntuaciones en los diferentes dominios cognitivos mediante ANOVA de dos factores de efectos mixtos; y aplicamos ANOVA de un factor de medidas repetidas para evaluar el cambio asociado al tiempo en el rendimiento cognitivo dentro de cada subgrupo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistic para Windows Versión 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, 2019.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas básicas

No se encontraron diferencias con respecto a la edad basal ni en la distribución del sexo entre los participantes con un PEP y los participantes control. El grupo de individuos con un PEP presentó un CI-p menor que el grupo control y presentó un mayor porcentaje de individuos con estatus socioeconómico medio – medio-bajo – bajo que el grupo control (ver Tabla 2).

Los subgrupos PEP no mostraron diferencias respecto al nivel socioeconómico. El subgrupo de pacientes ≥18-CI-p/bajo presentó un mayor porcentaje de mujeres que el subgrupo de ≥18-CI-p/promedio. El subgrupo de pacientes <18-CI-p/bajo fue el que menor DUP presentó difiriendo del grupo ≥18-CI-p/bajo (mayor DUP). El subgrupo de pacientes <18-CI-p/bajo presentó un peor ajuste premórbido en la infancia en comparación con el subgrupo ≥18CI-p/promedio. En relación al diagnóstico, ambos subgrupos de inicio temprano presentaron un mayor porcentaje de TEE y de psicosis afectivas en comparación con los subgrupos de inicio en la adultez, que, por su parte, presentaron más individuos con diagnóstico de "otras psicosis" (ver Tabla 2).

Por último, sobre el tratamiento antipsicótico, en la visita basal, el subgrupo <18-CI-p/promedio presentó una DMD inferior a los subgrupos con inicio en la adultez. Y en la visita de dos años, entre los subgrupos de adultos, el subgrupo ≥18-CI-p/bajo presentó mayor DMD que el subgrupo ≥18-CI-p/ promedio (ver Tabla 2). Una descripción clínica y del funcionamiento psicosocial de la muestra general y de los correspondientes subgrupos PEP está disponible en Molina-García et al. (34).

Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo control y de la muestra total de individuos que han experimentado temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

Puntuaciones Clínicas	Grupo control	Muestra total PEP			
media (DE) [95% IC]	N= 326	N = 255			
			T/ X ² (d.f.)	Sig. (p)	
Edad de inicio de psicosis		21,31 (6,03) [20,56–22,05]			
Edad visita basal	22,21 (6,36) [21,52-22,91]	21,66 (6,06) [20,91–22,41]	1,044 (579)	0,21	
Cociente Intelectual Premórbido	106,69(13,79) [105,11-08,28]	91,65 (15,31) [89,76–93,54]	12,12 (548)	<0,001	
Sexo N (%) Mujer	114 (35)	83 (32,5)	0,74 (1)	0,54	
Estatus Socio-económico parental– <i>N</i> (%)					
Alto	79 (24,5)	48 (19,0)			
Medio-Alto	54 (16,7)	31 (12,3)			
Medio	97 (30)	62 (24,5)	20,04	<0,001	
Medio-Bajo	78 (24,1)	79 (31,2)	(4)		
Bajo	15 (4,6)	33 (13,0)			
DUP		129,79 (124,61) [114,30–145,28]			
PAS infancia		0,73 (0,18) [0,71–0,75]			
Dosis media diaria AP visita basal		522,30 (401,08) [181,08–246,67]			
Dosis media diaria AP visita 2 años		213,88 (261,11) [181,09–246,67]			
Diagnóstico visita basal N (%)					
Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia		128 (50,2)			
Psicosis Afectivas		47 (18,4)			
Otras Psicosis		80 (31,4)			

Nivel de significanción p <0,05. Abreviaturas: PEP = primer episodio de psicosis; CIp bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CIp promedio = (Hollingshead y Redlich, 2007). DUP = duración de la psicosis no tratada. El DUP se calculó como el número de días entre la primera manifestación información de pacientes y padres o parientes cercanos. AP = antipsicótico. El diagnóstico se evaluó al inicio del estudio y se revisó a los dos años. (12, 4.7%). PA = Psicosis afectivas que incluyen: trastorno bipolar I y II (39, 15.3%), trastorno depresivo con síntomas psicóticos (8, 3.1%). OP = corregida con Bonferroni. b = la significación de χ 2 para comparaciones de múltiplos se corrigió con el método de Benjamini Hochberg.

un PEP y de los subgrupos clasificados como: inicio temprano y CI-p-/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio

1 Inicio Temprano	2 Inicio en Adultez	3 Inicio Temprano	4 Inicio en Adultez					
CI-I	bajo	CI-p pr						
N = 41	N=41 $N=30$		N = 114	Estac	lístico	Comparación	Post-Hoc	
			F/χ^2 (g.l.) Sig. (p)		Comparaciones por pares	р		
15,9 (1,78)	23,31 (4,60)	16,18 (1,55)	25,87 (4,96)					
[15,34–16,47]	[21,60-25,03]	[15,81–16,55]	[24,95–26,80]					
16,17 (1,77)	23,80 (4,69)	16,48 (1,59)	26,25 (4,93)					
[15,61–16,73]	[22,05–25,56]	[16,10-16,86]	[25,34–27,17]					
71,59 (7,19)	74,83 (6,22)	97,36 (11,51)	99,78 (10,51)					
[69,31-73,86]	[72,51–77,16]	[94,61-100,1]	[97,83-101,73]					
14 (34,1)	16 (53,33)	23 (32,9)	30 (26,3)	7,97	0,047 b	2 > 4	0,005	
7 (17,1)	4 (13,3)	11 (16,2)	26 (22,8)					
6 (14,6)	1 (3,3)	9 (13,2)	15 (13,2)	13,76	0,32 ^b			
4 (9,8)	9 (30,0)	19 (27,9)	30 (26,3)	(12)	0,32"			
17 (41,5)	11 (36,7)	18 (26,5)	33 (28,9)					
7 (17,1)	5 (16,7)	11 (16,2)	10 (8,8)					
· · · · ·				2 57				
95,32 (109,49) [60–76–129,87]	180,69 (114,44) [137,15–224,21]	111,14 (11,31) [84,40–137,89]	140,72 (135,30) [115,39–166,06]	3,57	0,015ª	2 > 1	0,027	
0,67 (0,2) [0,61–0,74]	0,69 (0,22) [0,60–0,78]	0,72 (0,19) [0,68–0,77]	0,77 (0,15) [0,73–0,79]	3,14 (3)	0,026ª	1 < 4	0,04	
						2 - 2	0.001	
505,37 (527,58) [338,84–671,88]	681,42 (421,14) [518,12–844,72]	348,47 (192,72) [302,17–394,76]	596,46 (404,87) [520,30–672,62]	7,65	<0,001 ^a	3 < 2 3 < 4	0,001 <0,001	
			154,69 (221,36)			3 \ 1	<0,001	
280,58 (291,81) [184,66–376,50]	298,86 (330,56) [176,01–301,07]	238,54 (252,34) [176,01–301,07]	[113,44–195,95]	4,17 (3)	0,007ª	4 < 2	0,04	
[101,00 370,00]	[1/0,01 301,0/]	[1/0,01 301,0/]	[110,11 170,70]	(3)		TEE 1, TEE3 > TEE 2	0,008/<0,00	
23 (56,1)	11 (36,7)	42 (60)	52 (45,6)	30,26		PA 1 > PA 2, PA 4	0,007/0,023	
11 (26,8)	3 (10)	10 (27 1)	14 (12.3)	(6)	0,001 b	PA 3 > PA 2, PA 4	0,001/<0,00	
11 (20,0)	3 (10)	19 (27,1)	14 (12,3)	\-/		OP 2 > OP 1, OP 3	0,007/0,023	
7 (17,1)	16 (53,3)	9 (12,9)	48 (42,1)			OP4 > OP 1, OP 3	0,001/<0,001	

CI premórbido ≥ 85; SES = estatus socioeconómico de los padres utilizando el índice de dos factores de posición social de Hollingshead de síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento. PAS = Escala de ajuste premórbido PAS (Cannon-Spoor, Potkin y Wyatt, 1982) basada en Trastornos del espectro de la esquizofrenia, que incluyen: esquizofrenia (72, 28.2%), trastorno esquizofreniforme (44, 17.3%) y esquizoafectivo otras psicosis que incluyen: trastornos psicóticos breves (34, 13.3%), psicosis no especificadas (46, 18.1%). a = Comparación de ANOVA por pares

Características neuropsicológicas

La muestra total de individuos con un PEP presenta un rendimiento cognitivo significativamente inferior al grupo control en todos dominios evaluados, en los dos momentos temporales (desde -0,82 DT hasta -1,38 DT, ver Tabla 3). No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos PEP que se encuentran dentro del mismo rango de CI-p (<18-CI-p/bajo vs. \geq 18-CI-p/bajo; <18-CI-p/promedio vs. \geq 18-CI-p/ promedio) en ninguno de los dominios cognitivos evaluados (ver Tabla 3). Los dos subgrupos con CI-p/promedio (<18 y \geq 18) mostraron puntuaciones alrededor de -1 DT en todos los dominios excepto en aprendizaje y memoria verbal. Los subgrupos con CI-p/bajo (<18 y \geq 18) obtuvieron puntuaciones entre

Tabla 3.- Rendimiento cognitivo en los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano

	Grupo Control				1	2	3	4
		Grupo PEP			Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez
					CI-p	bajo	CI-p pr	omedio
	n= 326	n= 255	Estadístico		n=41	n=30	n=70	n=114
	Media (DE)	Media (DE)	t (g.l)	Sig.	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Atención y velocidad de procesamiento								
Atención y vel. procesamiento basal	-0,00 (0,63)	-0,86 (0,75)	14,87 (568)	<0,001	-1,33 (0,77)	-1,22 (0,64)	-0,79 (0,71)	-0,63 (0,68)
Atención y vel. procesamiento dos años	0,00	-0,83 (0,81)	12,50 (461)	<0,001	-1,14 (0,92)	-1,40 (0,77)	-0,59 (0,69)	-0,70 (0,74)
Memoria de trabajo								
Memoria de trabajo basal	0,00 (0,74)	-1,11 (0,95)	15,61 (566)	<0,001	-1,74 (0,71)	-1,69 (0,93)	-1,07 (0,92)	-0,75 (0,87)
Memoria de trabajo dos años	0,00 (0,73)	-1,10 (0,99)	13,63 (459)	<0,001	-1,72 (0,84)	-1,74 (0,94)	-0,87 (0,87)	-0,85 (0,98)
Aprendizaje verbal y memoria								
Aprendizaje verbal y memoria basal	0.00 (0,81)	-1,38 (1,23)	15,92 (558)	<0,001	-2,30 (1,23)	-1,57 (1,13)	-1,31 (1,22)	-1,04 (1,09)
Aprendizaje verbal y memoria dos años	0,00 (0,73)	-1,49 (1,39)	13,63 (459)	<0,001	-2,28 (1,25)	-2,03 (-1,38)	-1,38 (1,31)	-1,11 (1,35)
Funciones ejecutivas								
Funciones ejecutivas Basal	0,01 (0,56)	-0,92 (0,75)	16,89 (566)	<0,001	-1,25 (0,74)	-1,48 (0,77)	-0,83 (0,65)	-0,72 (0,70)
Funciones ejecutivas dos años	-0,01 (0,54)	-0,82 (0,81)	12,92 (462)	<0,001	-1,11 (0,91)	-1,42 (0,98)	-0,62 (0,63)	-0,68 (0,72)
Cognición global								
Cognición global basal	-0,00 (0,49)	-1,07 (0,72)	20,84 (568)	<0,001	-1,64 (0,61)	-1,43 (0,65)	-1,00 (0,70)	-0,78 (0,62)
Cognición global dos años	-0,00 (0,47)	-1,07 (0,81)	17,46 (462)	<0,001	-1,59 (0,81)	-1,64 (0,85)	-0,87 (0,69)	-0,84 (0,72)

Nivel de significación p < 0.05. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido \geq 85. D.E. = post-hoc (efecto pequeño d> 0.2, efecto medio d> 0.5, efecto grande. d> 0.8). Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento

-1 DT y -2DT respecto a la media del grupo control, e inferiores a los subgrupos con CI-p/promedio (<18 y \geq 18) en todos los dominios evaluados con tamaños del efecto de magnitud media-alta (d=0,55-1,33).

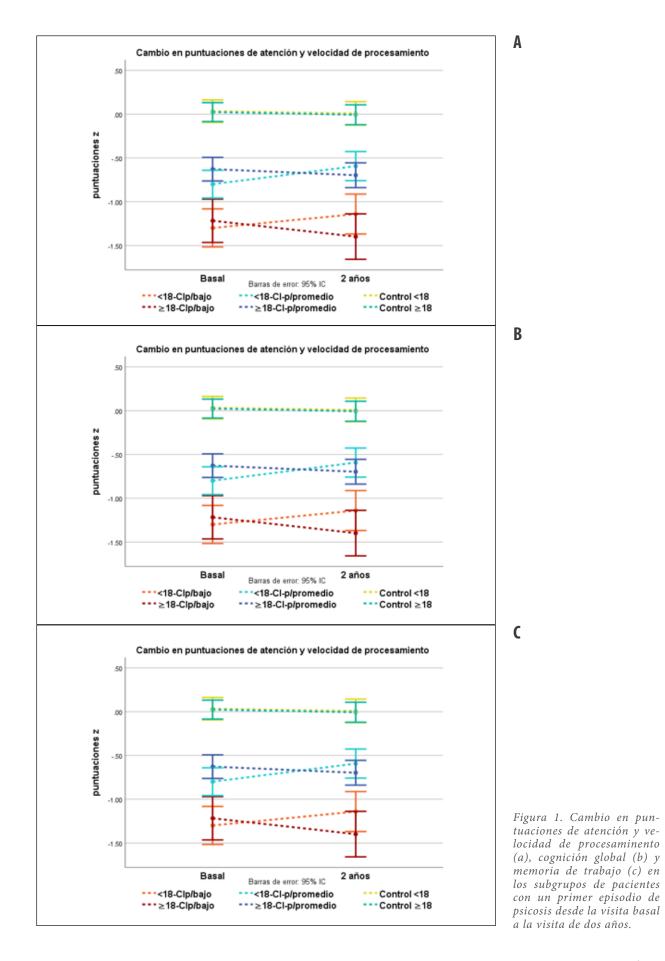
En aprendizaje verbal y memoria los subgrupos con CI-p/promedio puntuaciones inferiores a -1 DT y los subgrupos con CI-p/bajo mostraron puntuaciones

en torno a -2 DT, destacando el bajo rendimiento del subgrupo <18-CI-p/bajo en memoria verbal, el cual fue inferior al de los dos subgrupos con CI-p/promedio en ambas visitas con tamaños del efecto de moderados a altos (d=0.69-1.11). Las diferencias en el rendimiento cognitivo entre subgrupos se mantuvieron significativas cuando se incluyeron las variables sexo y medicación como covariables.

y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles, de la muestra total de individuos PEP y de los subgrupos y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

		1 vs	s. 2	1 v	rs. 3	1 v	vs. 4	2 v	rs. 3	2 vs. 4		3 vs. 4	
Estadístico Post-hoc													
F	Sig. (p)	d	р	d	р	d	р	d	p	d	р	d	p
13,00	<0,001	0,14	n.s.	0,73	0,001	0,98	<0,001	0,62	0,031	0,87	<0,001	0,23	n.s.
9,89	<0,001	0,30	n.s.	0,78	0,004	0,59	0,026	1,1	<0,001	0,92	<0,001	0.15	n.s.
18,40	<0,001	0,07	n.s.	0,79	0,001	1,20	<0,001	0,67	0,007	1,07	<0,001	0.36	n.s.
13,02	<0,001	0,02	n.s.	0,99	<0,001	0,91	<0,001	0,98	<0,001	0,91	<0,001	0,01	n.s.
11,73	<0,001	0,61	n.s.	0,80	<0,001	1,11	<0,001	0,22	n.s.	0,49	n.s.	0,24	n.s.
8,04	<0,001	0,19	n.s.	0,69	0,011	0,88	<0,001	0,48	n.s.	0,67	0,012	0,21	n.s.
12,87	<0,001	0,30	n.s.	0,62	0,015	0,75	<0,001	0,95	<0,001	1,06	<0,001	0,16	n.s.
9,73	<0,001	0,32	n.s.	0,67	0,013	0,55	0,030	1,07	<0,001	0,93	<0,001	0,10	n.s.
22,85	<0,001	0,25	n.s.	0,96	<0,001	1,39	<0,001	0,71	0,003	1,31	<0,001	0,33	n.s.
15,75	<0,001	0,06	n.s.	0,98	<0,001	1,01	<0,001	1,05	<0,001	1,07	<0,001	0,04	n.s.

desviación estándar. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc Bonferroni.



Cambio en el rendimiento cognitivo

En la muestra total de individuos con un PEP, encontramos un efecto significativo de la interacción grupo x tiempo (por grupo se entiende un efecto relativo a la pertenencia a uno de los cuatro subgrupos evaluados) para los dominios de atención y velocidad de procesamiento [F (3, 215) =3,52, p = 0,016], memoria de trabajo [F (3,213) = 3,11, p = [0,027] y cognición global [F(3,215) = 3,32, p = 0,02]. Respecto a las puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento y en cognición global, la interacción de grupo x tiempo refleja que los subgrupos <18 presentan una un aumento en sus puntuaciones mientras que los participantes PEP ≥18 muestran una disminución de las mismas en el seguimiento a dos años (ver Figura 1a y 1b). Con respecto a memoria de trabajo, la interacción de grupo x tiempo refleja que, dentro de los subgrupos con CI-p/promedio, los individuos con <18 aumentan sus puntuaciones, y los individuos ≥18 disminuyen las mismas (ver Figura 1c). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la trayectoria de cambio de los participantes control según su edad en la visita basal fuese <18 o ≥18 años (ver Figura 1).

Cuando se examina el cambio en las puntuaciones neuropsicológicas dentro de cada subgrupo, observamos que el subgrupo <18-CI-p/promedio muestra una mejora significativa en los dominios de atención y velocidad de procesamiento [F (1, 65) = 7,21, p = 0,01], memoria de trabajo [F (1, 64) = 4,27, p = 0.04], funciones ejecutivas [F (1, 65) = 8.41, p =[0,005] y cognición global [F (1, 65) = 6,17, p = 0,02]. El subgrupo de <18-CI-p/bajo, muestra una tendencia a mejorar sus puntuaciones, pero el cambio no es significativo [atención y velocidad de procesamiento p = 0.28; memoria de trabajo p = 0.94; memoria p = 0.980,62; funciones ejecutivas p = 0,46; cognición global p = 0.54]. Con respecto a los adultos, el subgrupo de ≥18-CI-p/promedio muestra una disminución de la puntuación de memoria de trabajo [F(1, 90) = 5,13, p]= 0,027] y el subgrupo de ≥18-CI-p/bajo, disminuye en la puntuación de memoria verbal [F(1, 26) = 6,53,p = 0.017].

DISCUSIÓN

El presente estudio examina el perfil de rendimiento cognitivo en cuatro grupos de individuos con un PEP de acuerdo a los criterios: inicio de psicosis (antes o después de los 18 años), y rendimiento intelectual premórbido (por debajo del promedio, CI-p <85, o en el promedio, CI-p ≥ 85). Por una parte, se identifica heterogeneidad cognitiva asociada al factor o pertenencia al grupo establecido de acuerdo con el CI-p. En este sentido, los subgrupos con CI-p/ bajo (inicio temprano e inicio en etapa adulta) demostraron un peor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio, tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años. Dentro del mismo rango de CI-p (bajo o promedio), no se observaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los distintos subgrupos asociados a la edad de inicio de psicosis (CI-p/bajo: <18 vs. ≥18; CI-p/promedio: <18 vs. ≥18). Con respecto a las trayectorias de cambio en las puntuaciones relativas a los dominios cognitivos, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio es el único que demostró una mejora significativa en el rendimiento de todos los dominios cognitivos evaluados, a excepción del dominio de aprendizaje y memoria verbal.

Con respecto al impacto del CI-p en el rendimiento cognitivo, González-Blanch et al. (36), en una muestra de pacientes con primer episodio de esquizofrenia, compara el CI-p de un subgrupo de pacientes cognitivamente alterado (CA) con el de un subgrupo cognitivamente preservado (CP; el cual no presenta un rendimiento por debajo de -1 DT en mas de un dominio cognitivo de seis evaluados, y no presenta déficit cognitivo global) y encuentran que los pacientes CA presentan un CI-p significativamente inferior al subgrupo CP (36). El estudio de Ayesa-Arriola et al. (15) en el que dividen una muestra de individuos adultos con PEP en función de si la puntuación de CI-p es: baja (CI-p <90; n=84), normal (CI-p = 90-110; n=178) o alta (CI-p ≥110; n=30), realizan una evaluación neuropsicológica similar a la del presente estudio y cuando comparan el rendimiento cognitivo de sus tres grupos, encuentran que el subgrupo con CI-p/bajo presentó un rendimiento significativamente inferior en todos los dominios, en comparación con los subgrupos PEP CI-p-normal/alto. Asimismo, Wells et al., (37) estudiaron el rendimiento cognitivo de tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia clasificados según su trayectoria cognitiva desde la etapa premórbida, y en la misma línea que en nuestro trabajo, el grupo conservado (CÎ-p/promedio) presentó un rendimiento cognitivo dentro de -1 DT en tareas de atención, memoria de trabajo, memoria y fluidez verbal, mientras que el grupo deteriorado (CI-p/bajo), obtuvo puntuaciones inferiores a -1 DT respecto al grupo control. En línea con los hallazgos mencionados, en el presente estudio identificamos dos perfiles cognitivos asociados al rango de CI-p: "relativamente preservado" y "globalmente alterado", lo que pone en valor la evaluación del CI-p para la identificación temprana de individuos con perfil de bajo rendimiento cognitivo siendo de ayuda en la predicción de dificultades que podrían repercutir en el funcionamiento ocupacional y psicosocial (15,37).

En lo que respecta a la asociación de la edad de inicio de psicosis y el rendimiento cognitivo, en contra de nuestra hipótesis, nuestros datos no sugieren una relación aparentemente lineal sugerida por estudios previos (2). De hecho, la relación fue la contraria en el caso de menores con CI-p/promedio, que presentaron mejor rendimiento que los adultos con CI-p/ bajo. Hasta donde conocemos, en estudios previos no se ha caracterizado un subgrupo de individuos con un PEP de inicio temprano y CI-p/promedio que contradice la asunción de mayor déficit cognitivo cuando el inicio de psicosis ocurre en la infancia o adolescencia. Es posible que dicho subgrupo quede "oculto" o "enmascarado" cuando se emplea una aproximación tradicional en la que se compara el promedio de una única muestra de pacientes con psicosis de inicio temprano con otra única muestra de participantes control o de pacientes con psicosis de inicio adulto. Además, gran parte de los estudios previos se centran en muestras de niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, mientras que en el presente estudio contamos con individuos en el momento del PEP, lo que podría explicar que sea más probable observar diferentes niveles de déficits como consecuencia del impacto de un continuum de causas o diferentes factores relacionados con la etiopatogenia del trastorno (38,39). Se podría hipotetizar que las diferentes trayectorias de desarrollo cognitivo presentes en los individuos con inicio temprano se asociarían a diferentes grados de alteración en el neurodesarrollo por causas genéticas o ambientales.

Por tanto, la estimación del CI-p en las primeras etapas del trastorno puede ayudar a identificar individuos que requieran de una intervención temprana personalizada de corte neurocognitivo, especialmente en adolescentes por encontrarse en una etapa especialmente sensible para el desarrollo cognitivo y cerebral (40).

Algunas de las limitaciones del presente estudio son, los tamaños muestrales relativamente pequeños para los subgrupos <18-CI-p/bajo, ≥18-CI-p/bajo y <18-CI-p/promedio; el uso de la prueba de vocabulario de Wechsler para determinar el CI-p, que aun siendo aceptada como medida de inteligencia cristalizada (26), presenta la limitación de ser una estimación que se realiza en la visita basal. Además, para el presente estudio, no se contó con la información específica sobre si los pacientes estaban recibiendo algún tipo de intervención psicológica o cognitiva. Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio es contar con una cohorte amplia de pacientes con un PEP con un amplio rango de edad de inicio de psicosis, por una parte, y de CI-p por otra, que nos ha permitido el análisis comparativo de los subgrupos planteados. Además, la muestra ha sido adecuadamente caracterizada dentro del contexto de un estudio naturalista y longitudinal.

AGRADECIMIENTOS

Ambas cohortes, han recibido financiación competitiva pública del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (PI02/1248, PI03032, PI05/0678, PI08/0208 PI09/01442, PI11/00325, PI12/1303, PI14/00612, PI15/00723, PI17/009977, PI18/00753) y privada (Fundación Familia Alonso y Fundación Alicia Koplowitz).

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. El Dr Arango ha sido consultor o ha recibido apoyo económico o becas de Acadia, Angelini, Biogen, Boehringer, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Medscape, Menarini, Minerva, Otsuka, Pfizer, Roche, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion y Takeda.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. JAMA Psychiat. 2013; 70(10): 1107-1112.
- Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. Am J Psychiat. 2003; 160(11): 2060-2062.
- Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. Am J Psychiat. 2002; 159(12): 2027-2035.
- 4. Agnew-Blais JC, Buka SL, Fitzmaurice GM, Smoller JW, Goldstein JM, Seidman LJ. Early childhood IQ trajectories in individuals later developing schizophrenia and affective psychoses in the New England family studies. Schizophr Bull. 2015; 41(4): 817-823.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: Results from a longitudinal birth cohort. Arch Gen Psychiat. 2002; 59(5): 449-456.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia. Neuropsychology. 2009; 23(3): 315-336.
- Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich C, Sumner PJ, Rossell SL. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and narrative synthesis. Neurosci Biobehav R. 2019; 107: 252-278.
- Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. Psychol Med. 2018; 48(3): 392-403.
- Van Winkel R, Myin-Germeys I, Delespaul P, Peuskens J, De Hert M, Van Os J. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. Schizophr Res. 2006; 88(1-3): 47-54.
- Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res. 2011; 132(2-3): 220-227.
- Ammari N, Heinrichs RW, Pinnock F, Miles AA, Muharib E, McDermid Vaz S. Preserved, deteriorated, and premorbidly impaired patterns of intellectual ability in schizophrenia. Neuropsychology. 2014; 28(3): 353-358.

- 12. Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD et al. Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Longterm sex differences in function and neurocognition. Schizophr Res. 2018; 197: 370-377.
- 13. Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry. 2005; 187(6): 516-522.
- 14. Baeza I, De La Serna E, Amoretti S et al. Premorbid characteristics as predictors of early onset versus adult onset in patients with a first episode of psychosis. J Clin Psychiatry. 2021; 82(6): 21m13907.
- Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009; 195(4): 286-293.
- 16. De La Serna E, Puig O, Mezquida G et al. Relationship between cognition and age at onset of first-episode psychosis: Comparative study between adolescents, young adults, and adults. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021:1-11. https://doi.org/10.1007/s00787-021-01901-8
- 17. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A et al. The child and adolescent firstepisode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results. Schizophr Res. 2007; 91(1-3): 226-237.
- 18. Bernardo M, Bioque M, Parellada M et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). Rev Psiquiatr Salud Ment. 2013; 6(1): 4-16.
- Kaufman AS. Intelligent testing with the WISC-III. New York: John Wiley; 1994.
- De Oliveira MO, Nitrini R, Yassuda MS, Brucki SM. Vocabulary is an appropriate measure of premorbid intelligence in a sample with heterogeneous educational level in Brazil. Behav Neurol. 2014; 2014: 875960.
- Lyman Howard B. Test scores and what they mean. 2nd ed. Prentice-Hall: Englewood Cliffs; 1971.
- 22. Wieland J, Zitman FG. It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. BJPsych Bull. 2016; 40(4): 204-206.
- 23. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. Am J Public Health. 2007; 97(10): 1756-1757.
- 24. First M, Spitzer R, Giboon M, Williams J. Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV. Barcelona: Masson; 1999.
- 25. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. SCID-II: Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad. Barcelona: Masson; 1999.
- 26. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F et al. Interrater reliability of the Spanish version of schedule for affective disorders and schizophrenia for school- age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). Actas Esp Psiquiatr. 2006; 35(1): 36-40.
- 27. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. Schizophrenia Bull. 1982; 8(3): 470-484.

- Fraguas D, Del Rey-Mejías Á, Moreno C et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. Schizophr Res. 2014; 152(1): 130-138.
- 29. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiat. 2010; 167(6): 686-693.
- 30. Molina-García M, Fraguas D, del Rey-Mejías Á et al. The role of premorbid IQ and age of onset as useful predictors of clinical, functional outcomes, and recovery of individuals with a first episode of psychosis. J Clin Med. 2021; 10(11): 2474.
- 31. Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: Developing a consensus cognitive battery for clinical trials. Schizophr Res. 2004; 72(1): 1-3.
- 32. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988; 75(4): 800-802.
- 33. González-Blanch C, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R et al. First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: Evidence of deterioration in speed of processing. Schizophr Res. 2010; 119(1): 18-26.
- 34. Wells R, Swaminathan V, Sundram S et al. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: Cognitive, symptom, and functional outcomes. NPJ Schizophrenia. 2015; 1(1): 15043.
- 35. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R et al. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. Schizophr Res. 2013; 150(1): 121-128.
- 36. Peralta V, Cuesta MJ. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach. J Affect Disorders. 2007; 108(1): 71-86.
- 37. Arain M, Haque M, Johal L et al. Maturation of the adolescent brain. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 449-461.

Si desea citar nuestro artículo:

Molina-García M, Arango López C. Rendimiento cognitivo en individuos con un primer episodio psicótico de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas psicóticos y el cociente intelectual premórbido. An RANM. 2022;139(03): 254–265. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev06

REVISIÓN

DEEP LEARNING FOR CLINICAL IMAGE CLASSIFICATION OF GENITAL LESIONS CAUSED BY SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

APRENDIZAJE PROFUNDO PARA LA CLASIFICACIÓN DE IMÁGENES CLÍNICAS DE LESIONES GENITALES CAUSADAS POR ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Raquel González-Alday¹; Francois Peinado²; Daniel Carrillo¹; Víctor Maojo¹

- 1. Biomedical Informatics Group, Dpt of Artificial Intelligence, Universidad Politécnica de Madrid
- 2. Jefe de Urología. Hospital Ruber Juan Bravo 39, Madrid

Keywords:

Artificial
Intelligence;
Sexually Transmitted
Diseases;
Clinical Image
Classification.

Palabras clave:

Inteligencia Artificial; Enfermedades de Transmisión Sexual; Clasificación de Imágenes Clínicas.

Abstract

Sexually transmitted diseases (STDs) are one of the world's major health emergencies. Given its incidence and prevalence, particularly in developing countries, it is necessary to find new methods for early diagnosis and treatment. However, this can be complicated in geographical areas where medical care is limited. In this article, we present the basis of a deep learning-based system for image classification of genital lesions caused by these diseases, built using a convolutional neural network model and methods such as transfer learning and data augmentation. In addition, an explainability method (GradCam) is employed to enhance the interpretability of the obtained results. Finally, we developed a web framework to facilitate additional data collection and annotation. This work aims to be a starting point, a "proof of concept" to test various different approaches, for the development of more robust and trustworthy Artificial Intelligence approaches for medical care in STDs, which could substantially improve medical assistance in the near future, particularly in developing regions.

Resumen

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son una de las mayores emergencias de salud a nivel mundial. Debido a su incidencia y prevalencia, particularmente en países en desarrollo, es necesario encontrar nuevos métodos para diagnóstico y tratamiento precoz. Sin embargo, esto puede ser complicado en áreas geográficas en las que la asistencia médica es limitada. En este artículo, presentamos una prueba de concepto de un sistema basado en aprendizaje profundo para la clasificación de imágenes de lesiones genitales causadas por estas enfermedades, construido utilizando un modelo de red neuronal convolucional y métodos como transfer learning y data augmentation. Además, incorpora un método de explicabilidad (GradCam) para mejorar la interpretabilidad de los resultados obtenidos, y se ha desarrollado un servicio web para facilitar la recogida de datos adicionales y su anotación. Este trabajo pretende ser un punto de partida y una prueba de concepto para valorar diferentes enfoques en el desarrollo de modelos de Inteligencia Artificial más robustos y fiables para la asistencia médica en ETS, que podría mejorar sustancialmente la asistencia médica en un futuro próximo, particularmente en regiones en desarrollo.

1. INTRODUCTION

1.1. Sexually transmitted diseases: prevalence and lesions

Sexually transmitted diseases (STDs), also refered as sexually transmitted infections (STIs), are one of the biggest health issues worlwide, with nearly 1 million estimated people becoming infected every

day, according to the WHO (1). This is a major problem in many countries. At the Universidad Politécnica de Madrid, we addressed this problem in a European Commission-funded project, called Africa Build (2010-2013), which we coordinated with partners such as WHO, various European institutions and colleagues from Ghana, Mali, Egypt and Cameroon. We carried out various initiatives such as teaching how to use medical informatics methods and tools, as well as distance learning in various topics, which included STDs.

Autor para la correspondencia

The burden of these diseases is most notable in low and middle-income countries. However, the health, social and economic problems caused by the high prevalence of STDs are a significant concern all around the world (2,3), and even more in the last few years, with higher rates of transmission, emerging outbreaks and antimicrobial resistances increasing (4).

Diagnosis of these diseases is usually done through a physical examination —either by a general practitioner or a specialist—, with further tests if needed and available. While in many cases STDs might be asymptomatic, common symptoms include abnormal discharge, lower abdominal pain and genital skin lesions such as ulcers, warts or lumps.

A correct and early diagnosis is vital for the proper treatment and information of the patient, and therefore to avoid transmission (3). However, it can be not so obvious for a non-specialist health professional such as a general practitioner or a nurse, or even more complicated in cases when access to healthcare is difficult or when the patient is reluctant to seek medical attention due to social stigma —e.g., social, economic, or religious.

In this article we present a prototype of an Artificial Intelligence (AI)-based approach: a deep learning model to automatically classify images of different genital manifestations of STDs. This kind of tool and digital environment could be used to build systems to support medical diagnosis in these developing countries, aiming to create new ways to help non-specialist health providers as well as, in the near or mid future, the patients themselves by providing them with an accurate, easy-to-use medical decision support system. In this study, we decided to choose two kinds of typical STD lesions that will be classified in: typical genital herpes ulcerative lesions as well as genital warts and condylomas, which are usually caused by human papillomaviruses (HPV). These are very common problems within the area of STDs.

1.2. Genital herpes

Genital herpes is a very common STD caused by either the herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or type 2 (HSV-2). HSV infections are spread through contact with herpes lesions, mucosal surfaces, genital or oral secretions from an infected individual. Most infections are asymptomatic or have very mild symptoms that go unnoticed or that can be easily confused as another skin condition (5).

For that reason, even though the highest risk of transmission of HSV happens in periods when visible lesions are present, it is common to become infected by contact with an asymptomatic partner without visible manifestations who might not be aware of their infection.

In the case that symptoms do manifest, herpes lesions usually consist of one or more vesicles or small blisters that appear on the genital, rectum or mouth area. These vesicles break and leave painful ulcers that can take two to four weeks to heal after the initial infection, and can be accompanied by other symptoms like fever, body aches, swollen lymph nodes, or headache.

Recurrent episodes of genital herpes are common, especially for HSV-2 infections, and are usually preceded by prodromal symptoms such as localized pain or tingling. However, recurrent herpes outbreaks tend to be milder than the first one, which is often associated with a longer duration of herpetic lesions and systemic symptoms, as well as increased viral shedding that increases the risk of transmission (6).

1.3. Human papillomavirus

Human papilloma virus (HPV) is one of the most frequently sexually transmitted viruses. In fact HPV is so widespread that, if unvaccinated, almost every sexually active person will get HPV at some point in their lifetime (7).

This virus is usually transmitted by direct skin-to-skin or mucosal contact, commonly via vaginal, oral or anal sex. The virus is usually cleared out in a period of about two years without causing health issues, however, in other cases HPV can cause significant problems. These include genital warts, which are small bumps in the anogenital area, or condylomas, which are more raised, cauliflower-like growths, as well as other complications such as cervical, penile, anal and oropharyngeal cancer.

There are HPV tests that can screen for cervical cancer, used for women above 30 years of age, however, there is currently no approved test for HPV in men, nor is it recommended for younger women, so in order to diagnose it, a physical examination to identify HPV lesions should be carried out, with an additional biopsy in if the diagnosis is uncertain or if cancer is suspected.

1.4. Deep learning in medicine

While AI has been applied to medicine since the 1970s, the recent emphasis on data-driven techniques in the area of machine learning have shown the substantial AI possibilities in a wide variety of fields, with countless applications. Its capacity to facilitate —and even automate— many types of tasks, with a performance sometimes surpassing human performance, has transformed many areas of medicine. If AI was focused in the period from 1970 to 1990 in knowledge-based systems with the clear example of expert systems—, since the 1990s the predominance of AI in medicine has been transferred to data-based systems. The recent explosion of medical data available from many sources has fueled such a predominance. In this context, a technique called deep learning (8) whose roots can be traced back to the 1940s, with the design of the so called "artificial neurons"—has come promising to revolutionize issues such as medical diagnosis, therapy, patient management, prognosis or public health and surveillance systems, among others.

Deep learning is a branch of Machine Learning that encompasses algorithms and models that allow computers to automatically learn complex patterns and relationships from data, thanks to their architectures indirectly inspired by neuroscience, which are composed of multiple stacked processing layers (9), each one containing artificial "neurons", which are basically simulated processors that can carry out mathematical processes. The most popular example of this area is deep neural networks.

Neural networks can take as an input different kinds of data, like values for several variables, images, text or audio, for example. Data is passed through the various layers of artificial neurons, and inside each of these processing units, the input data (which originally could be the value of a pixel in an image, signals, or clinical data if we are trying to classify or predict a disease state as an outcome) is pondered using a weight. The final aggregation of the serial operations made by the network is used to calculate the probability of pertinence to a class, using a mathematical function.

The training process of these networks consists of modifying the weights for each of the artificial neurons that lead to the best classification/prediction accuracy. To do so, roughly, in one of the most classical examples in the area, a set of data is used to iteratively test the network and actualize the weights by back propagating the derivative of the error obtained comparing the actual class of each instance and the prediction of the model.

The development of these methods has allowed computers to perform with great accuracy tasks such as, to mention two common cases, object detection or speech recognition, which can seem easy for humans but have been difficult to formalize by computers (10,11).

In this paper, we focus our work on a particular deep learning technique for computer vision, convolutional neural networks (CNNs). We base our approach in this technique to build an image analysis system that can aid clinical diagnosis in STDs.

2. METHODS

2.1. Image dataset handling

The main requirement of deep learning models is a dataset of good quality and sufficient size to be trained on. For this work, we had available a series of images of both male and female external genitalia and perianal area with visible lesions of three types: herpes, warts and condylomas.

Before being able to train and test the classification model of choice, some preprocessing was done: all the images were labeled with the corresponding condition, and as they were taken from varied angles, lighting and positions, they were manually cropped so that the lesions were more or less centered, and they were also normalized and rescaled to a standard size. The result of this process were images of 224x224 pixels and 3 color channels with values scaled between 0 and 1.

The dataset contained 261 images in total, of which 42 belonged to the herpes class, 34 to genital warts and 185 to condylomas.

2.2. Deep learning model

As mentioned before, the deep learning model used for this work is a CNN. However, as is the case with any other deep learning techniques, this model acts like a "black-box", it classifies images but does not provide any direct explanation for its performance. For that reason, we decided to explore the use of a technique from the field of Explainable Artificial Intelligence (XAI) that helps the assessment of the model's functioning by producing visual explanations.

2.2.1 Convolutional Neural Network

CNNs are a particular kind of neural network that are particularly adequate for computer vision tasks. They are inspired by the vision processes in living beings -its goal is not to imitate nature but to optimize image processing by computers-, as they consist of processing units that compute the input of a set of pixels (by performing a mathematical operation called convolution), the same way as animal cells in the visual cortex detect light in receptive fields (12). They receive their name from the basic mathematical operation performed by the processing units: convolutions.

These processing units are grouped in stacked layers (see Figure 1), with different architectures depending on each case, that end up learning different features, invariant to position, that lead to the final classification. This means, for example, that a layer inside of the whole network might learn to detect edges, specific shapes or more abstract features that will then be detected in other images (13). Specifically, the network architecture used for this prototype system is the state-of-the-art EfficientNet (14), with some minor adjustments to properly fit the image dataset available.

Given the limited quantity of data available for the network training, transfer learning was used. This method consists of using a network previously trained on another large dataset, unrelated to the problem at hand (in this case, the ImageNet object recognition dataset (15)), and then retraining the network with the desired data. Thus, the generic deep features learned by the neural network are exploited, and the model is then refined for the problem at hand, achieving better performance than if it was training only on the small dataset (16).

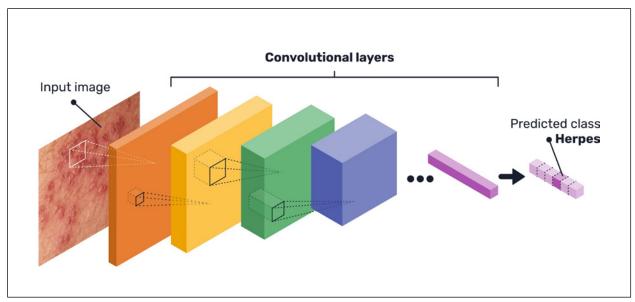


Figure 1. Schematic representation of a convolutional neural network.

In this case, given the scarcity of the data, we carried out a k-fold cross-validation process, with 5 folds. The dataset images were randomly distributed in 5 sections, and having the pre-trained model, 4 of these sections were used for re-training the network while the remaining one was saved for testing. This process was repeated 5 times, rotating the sections.

Moreover, during the training of the CNN, data augmentation was performed, as another way to palliate the problems of having limited data. This means that some random subtle transformations were made to the training images (tweaks in color or size, rotations, translations...), so that they differ every time and the model does not suffer from overfitting (17).

Presenting varying images instead of the same images over and over again helps the model to learn to ignore differences caused by illumination or perspective and focus on the important features that define the class shown on the image. For this work in particular, we tweaked the image orientation and included random shifts in height and width.

2.2.2 Explainability methods

To enhance the interpretability of the CNN, and therefore enable a better evaluation of its functioning, a post-hoc explainability method was used. Techniques of this type, which fall within the field of XAI, allow explanations to be obtained for the predictions of a model by either visualizing the inner workings of it, creating surrogate simplified models that are more understandable or fiddling with the inputs and predictions to identify important features (18).

For CNNs and other image analysis models, the most popular methods currently are those that produce

different kinds of heat maps showing what are the parts of the image that are more influential in the final outcome of the network, or where the network's attention is focused on.

In particular, the method of choice for this work is GradCam (19), a technique that visualizes the last convolutional layer of the CNN. Usually, while the first layers of these networks recognise simple features, the deepest layers identify the most complex concepts, and the final one is the one that directly leads to the final classification, by transfering its values to a traditional shallow neural network classifier. Moreover, the artificial neurons' position inside the convolutional layers is directly related to the original position of pixels in the image.

These two properties imply that, by visualizing the resulting values of the artificial neurons' operations of the last convolutional layer, a heatmap can be produced indicating the regions of the image that are important to predict the chosen class. To do so, the final classifier loss for a particular class is differentiated with respect to these raw values from the convolutional layer to obtain a series of importance weights. These weights are used to ponderate and pool these same values from the CNN last layer and obtain a gradient map. In this map, specific to the chosen class, higher gradients mean more influence on that prediction.

2.3. Data collection and annotation web tool

As an addition to the deep learning model, it was decided to develop a web tool to enable further data collection for this project. This tool consists in a web service that can be accessed through a web page where, after registering as an user, clinicians can upload images and label with the respective condition shown and additional data if necessary.

Using HTTPS, a secure transference protocol, we ensure a secure channel between client and server, ensuring the confidentiality of the communication, as well as the integrity of the data, detecting and avoiding confusion errors in transmission. Moreover, a web service offers the possibility of easily including numerous upgrades if needed in the future, such as automating image sending, further security functionalities, time logs and so on. This web service includes user authentication, so users need to be registered with an e-mail address, username and password, to access their particular profile where they can upload images, annotate and manage them.

Besides specifying the image class, users can access the web page interface to draw bounding boxes over the images to properly locate the lesions, making future preprocessing work easier, or to enable the use of CNN architectures for object detection and not only classification. Moreover, they can add additional patient symptoms or notes that could be of help for the model's development.

After uploading the images, they can be collected by the developing team to expand the database used to train the deep learning model.

3. RESULTS

The training process of the CNN model consisted of 100 iterations (called epochs) over the training dataset images (with the data augmentation transformations described before) and starting from the pre-trained network weights. This training process was manually supervised, ensuring that the accuracy consistently improved and no weird oscillations occurred.

As mentioned above, for carrying out the 5-folds cross-validation, this process was repeated 5 times rotating the training and testing images. Then, we evaluated the model's performance over the complete dataset as well as its generalization capabilities, as the testing was always made on images that were "unseen" during training.

The final testing result was an accuracy of **86.6%** after conducting the whole cross-validation of the model. Figure 2 shows the confusion matrix for the different classes, to better visualize in which cases the CNN model is getting its predictions right and in which not.

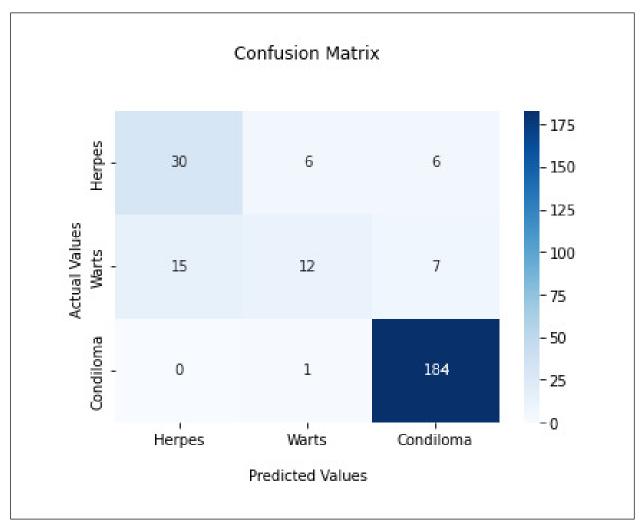


Figure 2. Confusion matrix of the model's results during testing.

Figure 3 shows some examples of the GradCam explanations produced for the classified instances, some of them from accurate predictions and others from incorrect predictions, in order to illustrate how

these heatmaps can help assess the model's functioning. Warmer colors in these maps indicate higher gradients and therefore more influence of those regions on the final model's prediction.

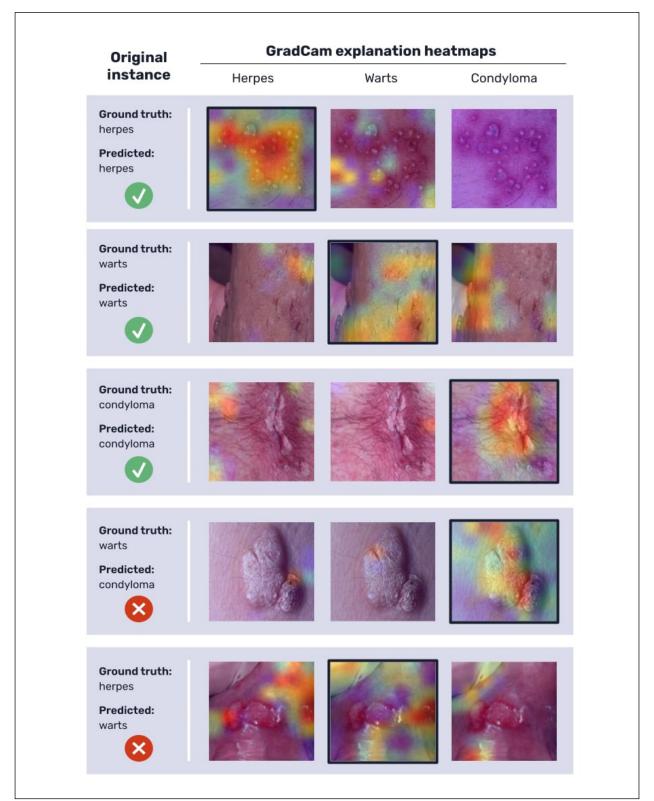


Figure 3. Produced GradCam explanations for some examples during testing. Outlined images remark the predicted class in each case.)

4. DISCUSSION

4.1. Model's results and performance

The overall accuracy is highly positive, although we must comment various conditions. In particular, the model classifies correctly all the instances of condylomas, the most represented class in the dataset, but has some errors in the classification of herpes and warts. This particular result is a direct consequence of the relatively low number of examples in the used image dataset.

On the one hand, the produced GradCam explanations (figure 3) for correctly classified instances confirm that the network's attention is focused correctly, as higher gradients are located over the lesions.

On the other hand, for wrongly classified instances, the heatmaps can also provide some interesting insights. In some cases, some lesions such as warts and condylomas can be confused due to their similar appearance (in fact, condylomas and warts essentially differ in size, and some herpes vesicles can be easily mistaken for wart-like lumps), and therefore the explanations seem reasonable. But in other cases —the most common among wrongly classified instances—, the error is the result of an erroneous focus process of the network, which can be detected in heatmaps, when the network's gradients are not focused on the lesions (see figure 3).

These results corroborate that, most likely, if more images were available, especially for the herpes and wart classes (that only had around 30 to 40 images, which is very few for a deep learning model), the model should improve the learning process for classification and then the model's performance would be significantly better.

We consider that the number of images of the available dataset was sufficient for the proof-of-concept presented in this article, suggesting that Deep Learning can be a successful approach for early diagnosis and prevention in these STDs, particularly for places where specialists are scarce. We can expect that a larger dataset could improve robustness, performance and generalization of the trained model, with a more balanced distribution between classes and adding other kinds of lesions such as ulcers. The usually large datasets needed for many Deep Learning applications is a major limiting factor, particularly in medicine. In addition, external datasets from different hospitals and countries should be required for a comprehensive evaluation before a tool of this kind could be definitively introduced into clinical practice.

In developing countries —e.g., in subsaharian Africa—the deployment of AI-based tools might be a dramatic challenge to improve medical care in places where specialists and advanced technology are scarce.

It should be noted also the promise of including explainability methods —such as GradCam in this

case—, in these AI-based tools. While explainability has been a major limitation of most AI systems in medicine already since the 1970s, recent advances might facilitate an improved, detailed analysis of the model, facilitating to identify when and how the system fails, instead of behaving as, for instance, the classical black-box characteristic of machine learning systems. Such a feature will be finally necessary to ensure the acceptance of medical professionals.

5. CONCLUSIONS

Artificial Intelligence and deep learning models in particular have a great potential to improve and transform healthcare, as well as to bring it closer to places where medical expertise is difficult to access. Under this scope, the work presented in this paper shows a promising starting point to implement a CNN for assisting the diagnosis of genital lesions caused by STDs.

The presented prototype aimed to show various alternatives already available in AI-based medical imaging applications. The presented system shows such possibilities with a limited image dataset with a few common and well-differentiated genitall lesions. These performance results are encouraging and confirm the feasibility and promise of developing a robust application using the same methods while relying on a larger variety of images.

The explainability method included in this prototype shows the potential capabilities of these tools. While explainability has been a major limitation of most AI systems in medicine already since the 1970s, recent advances facilitates the detailed analysis of the model, allowing to identify when and how the system fails, instead of behaving as the classical black-box characteristic of machine learning systems. This way, the trustworthiness of the model, regarding both its development and application, can be notably increased and might facilitate their acceptance by health professionals, which has been a traditional drawback of many AI-based systems.

ACKNOWLEDGEMENTS

STD Images were provided by Dr. Francois Peinado, urologist —a coauthor of this manuscript— and Dr. Álvaro Vives, urologist at Fundación Puigvert, Barcelona, as part of a joint collaboration for a future enhanced development. This work was partially supported by the *Proyecto colaborativo de integración de datos genómicos (CICLOGEN)* (No. PI17/01561), funded by the Carlos III Health Institute from the Spanish National Plan for Scientific and Technical Research and Innovation 2017-2020 and the European Regional Development Fund (FEDER).

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.

BIBLIOGRAPHY

- World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). Fact Sheets [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 20]; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)
- Chesson HW, Mayaud P, Aral SO. Sexually transmitted infections: Impact and cost-effectiveness of prevention. En: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major infectious diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017.
- 3. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. Lancet Infect Dis. 2017; 17(8): e235-279.
- Williamson DA, Chen MY. Emerging and reemerging sexually transmitted infections. New Engl J Med. 2020; 382(21): 2023-2032.
- Centers for disease control and prevention. Std Fact Sheets - Genital herpes [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.cdc.gov/std/herpes/stdfact-herpes.htm
- Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital herpes. New Engl J Med. 2004; 350(19): 1970-1977.
- 7. Centers for disease control and prevention. Std Fact Sheets Human papillomavirus (HPV) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm
- 8. Sejnowski TJ. The deep learning revolution. MIT press; 2018.
- 9. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. nature. 2015; 521(7553): 436-444.
- Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep learning. MIT press; 2016.
- 11. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B et al. A guide to deep learning in healthcare. Nat Med. 2019; 25(1): 24-29.
- 12. Gu J, Wang Z, Kuen J et al. Recent advances in convolutional neural networks. Pattern Recogn. 2018; 77: 354-377.
- 13. Albawi S, Mohammed TA, Al-Zawi S. Understanding of a convolutional neural network. En: 2017 international conference on engineering and technology (ICET). IEEE; 2017. p. 1-6.
- 14. Tan M, Le Q. Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks. En: International conference on machine learning. PMLR. 2019. p. 6105-6114.
- Deng J, Dong W, Socher R, Li L-J, Li K, Fei-Fei L. Imagenet: a large-scale hierarchical image database. En: 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2009. p. 248-255.
- 16. Pan SJ, Yang Q. A survey on transfer learning. IEEE Transactions on knowledge and data engineering. 2009; 22(10): 1345-1359.

- 17. Shorten C, Khoshgoftaar TM. A survey on image data augmentation for deep learning. Journal of big data. 2019; 6(1): 1-48.
- 18. Adadi A, Berrada M. Peeking inside the black-box: a survey on explainable artificial intelligence (XAI). IEEE access. 2018; 6: 52138-52160.
- 19. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. En: Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2017. p. 618-626.

Si desea citar nuestro artículo:

González-Alday R, Peinado F, Carrillo D, Maojo V. Deep Learning for Clinical Image Classification of Genital Lesions Caused by Sexually Transmitted Diseases. An RANM. 2022;139(03): 266–273. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev07

REVISIÓN

DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA EN ESPAÑA: TRES DÉCADAS DE ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y GENÉTICO

INHERITED RETINAL DYSTROPHIES IN SPAIN: THREE DECADES OF EPIDE-MIOLOGICAL, CLINICAL, AND GENETIC STUDY

Irene Perea-Romero^{1,2*}; Lidia Fernández-Caballero^{1,2*}; Ionut F Iancu^{1,2}; Cristina Rodilla^{1,2}; Inmaculada Martín-Mérida^{1,2}, Almudena Avila-Fernández^{1,2}; Berta Almoguera^{1,2}; Rosa Riveiro-Álvarez^{1,2}; María J Trujillo-Tiebas^{1,2}; Isabel Lorda-Sánchez^{1,2}; Saoud Tahsin-Swafiri^{1,2}; Fermina López-Grondona ¹; Ana Isabel Sánchez¹; Fiona Blanco-Kelly^{1,2}; Marta del Pozo-Valero³; Pablo Mínguez^{1,2}; JM Millán ^{2,4}; Pilar Martín-Gutiérrez⁵; Belén Jiménez-Rolando⁵; Ester Carreño⁵; Blanca García-Sandoval^{2,5}; Marta Cortón^{1,2}; Carmen Ayuso^{1,2}

- 1. Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España
- 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
- 3. Centro de Genética Médica, Universidad de Gante, Hospital Universitario de Gante, Gante, Bélgica
- 4. Grupo de Investigación en Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS-La Fe), Valencia, España
- 5. Departamento de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España
- * Ambas autoras contribuyeron igualmente a este trabajo.

Palabras clave:

Distrofias de Retina; Medicina Molecular; Genética Humana; Heterogeneidad Genética; Epidemiología Genética.

Keywords:

Retinal Dystrophies; Molecular Medicine; Human Genetics; Genetic Heterogeneity; Genetic Epidemiology.

Resumen

Las distrofias hereditarias de retina (DHR) son un grupo de enfermedades raras con una prevalencia de 1:3000-4000 personas. Afectan principalmente a los fotorreceptores de la retina y a las células epiteliales pigmentarias, y conducen a la neurodegeneración y finalmente a la apoptosis.

En 2021, publicamos los resultados del Hospital Universitario-Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España), desde 1991 hasta agosto de 2019. Hemos actualizado estos resultados hasta agosto de 2022 realizando un estudio transversal retrospectivo de base hospitalaria sobre 4.794 familias no emparentadas afectadas por DHR, procedentes de todas las comunidades autónomas.

Las familias se clasificaron en: a) "NO-RP": afectación predominante de conos, b) "RP" (retinosis pigmentaria): afectación primaria de bastones, y c) "DHR sindrómicas": afectación visual junto con síntomas extraoculares. Los estudios moleculares incluyen: paneles dirigidos, exoma clínico y secuenciación exómica o genómica completa.

Se caracterizaron genéticamente el 62% (2962/4794) de las familias, y se identificaron 1.997 variantes (5.064 alelos) en 188 genes. El fenotipo más común fue RP (59%, 2465/4794). En cuanto al tipo de alelos, encontramos un 51% de missenses, 44% truncantes (nonsense, frameshift, indels y splicing) y 2% variaciones en el número de copias. Los genes mutados más frecuentemente fueron PRPH2, ABCA4 y RS1 en familias autosómicas dominantes (AD), autosómicas recesivas (AR) y ligadas al cromosoma X (XL) para las familias NO-RP, respectivamente; RHO, USH2A y RPGR en AD, AR y XL para RP; y MYO7A, USH2A y BBS1 en "DHR sindrómicas". Las variantes patogénicas más frecuentes fueron ABCA4: p.Arg1129Leu y USH2A: p.Cys759Phe.

Nuestro estudio actualiza el sustrato genético y las características de las DHR en España, informando de la mayor cohorte presentada hasta la fecha y de un elevado número de genes causales implicados. Además, nuestros hallazgos tienen importantes implicaciones para el diagnóstico y el consejo genético, pero también para posibles opciones terapéuticas.

Abstract

Inherited Retinal Dystrophies (IRDs) are a group of rare diseases with a prevalence of 1:3000-4000 people. They are genetic, primarily affecting retinal photoreceptors and epithelial pigmentary cells, and lead to neurodegeneration and finally apoptosis.

In 2021, we published our global results obtained in our registry at the Fundación Jiménez Díaz University Hospital (Madrid, Spain) from 1991 to August 2019. Now, we aimed to update these results until August 2022. Thus, we conducted a retrospective hospital-based cross-sectional study on 4.794 IRD-affected unrelated families from all the Spanish autonomous communities.

Families were classified into three phenotypic categories: a) "NON-RP" for cone-dominated phenotypes, b) "RP" (retinitis pigmentosa) for primary rod involvement, and c) "syndromic IRD" when visual plus extra-ocular symptoms are present. Molecular studies included: single-gene studies, clinical exome, whole exome or whole

genome sequencing.

Overall, 62% (2962/4794) of the families were genetically characterized, in which 1.997 different likely causative variants (5.064 different alleles) were identified in 188 genes. The most common phenotype encountered was RP (59% of families, 2465/4794). Regarding the types of causative alleles, missenses were the most frequent (51%), followed by truncating (nonsense, frameshift, indels and splicing; 44%), while copy number variations were only 2%. The most recurrently mutated genes were *PRPH2*, *ABCA4* and *RS1* in autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR) and X-linked (XL) NON-RP families, respectively; *RHO*, *USH2A* and *RPGR* in AD, AR and XL for non-syndromic RP; and *MYO7A*, *USH2A* and *BBS1* in syndromic IRD. Pathogenic variants *ABCA4*:p. Arg1129Leu and *USH2A*:p.Cys759Phe were the most frequent.

Our study provides the overall genetic landscape for IRD in Spain, reporting the largest cohort ever presented and a high number of causal genes involved in these diseases. Furthermore, our findings have important implications for genetic diagnosis and counseling, but also for possible therapeutic management

INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias de retina (DHR) son un conjunto de enfermedades raras (ER), producidas por la degeneración primaria de los fotorreceptores y/o el epitelio pigmentario de la retina (EPR), cursando con una gran heterogeneidad clínica y genética (1–3).

Cumplen los criterios de ER tanto por su prevalencia (1:3000-4000 personas) (4,5), como por sus características clínicas: crónicas, evolutivas y discapacitantes, pues conducen a baja visión y ceguera legal (2), con un gran impacto negativo en la calidad de vida y el ámbito emocional de personas afectadas y familiares (6).

Por sus manifestaciones oculares, las DHR pueden afectar principalmente a la retina periférica (p.ej.: retinosis pigmentaria (RP) o coroideremia), central o a ambas. En el caso de las retinopatías periférica, se afectan predominante los bastones, con ceguera nocturna, disminución del campo visual periférico y, finalmente, de la agudeza visual (7). Una forma periférica muy precoz es la Amaurosis Congénita de Leber (LCA) (8), caracterizada por nistagmo y una baja agudeza visual que es precoz y rápidamente progresiva. En las retinopatías centrales (p.ej.: distrofia de conos, acromatopsia o monocromatismo de conos azules) se afectan primariamente los conos, con fotofobia, alteración en la visión cromática y baja agudeza visual (9). De modo similar, en las distrofias maculares hereditarias (DM), se observa pérdida de visión central bilateral, acompañándose a menudo

de atrofia macular y del EPR subyacente (p.ej.: enfermedad de Stargardt (STGD1, MIM#248200), distrofia macular viteliforme de Best (VMD2, MIM#153700). En casos de afectación mixta, como ocurre en la distrofia de conos y bastones (DCB) generalmente se produce en primer lugar la afectación central progresando a la periferia (9).

El 15%-20% de las DHR se asocian a patologías sistémicas (DHR sindrómicas) (2,7), con mayor discapacidad por la presencia de hipoacusia, discapacidad intelectual, malformación o neurodegeneración del sistema nervioso, alteraciones esqueléticas y/o trastornos endocrinológicos. La mortalidad de estas formas se incrementa como consecuencia de alteraciones metabólicas graves, malformaciones renales o cardiopatía (10,11).

El Síndrome de Usher es la forma sindrómica más frecuente con hipoacusia de moderada a profunda y, en algunos casos, alteración vestibular según los diferentes tipos clínicos tipo I (USH1, MIM#276900), tipo II (USH2, MIM#276901) y tipo III (USH3, MIM#276902). Otros síndromes frecuentes son el de Bardet-Biedl (BBS, MIM#209900) y Alström (ALMS, MIM#203800) (10,11).

Las DHR son muy heterogéneas genéticamente, con todos los patrones hereditarios mendelianos (herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al X) y no mendelianos (mitocondrial, oligogénica, etc) descritos, así como más de 300 *loci*/genes asociados (https://web.sph.uth.edu/RetNet/sum-dis.htm, agosto

2022). Estos genes codifican proteínas implicadas en el desarrollo retiniano, mantenimiento de la estructura de los fotorreceptores, fototransducción y ciclo visual, procesos de fagocitosis, transporte nuclear, transcripción génica y *splicing*, entre otras funciones (2,3,12).

Gracias a las técnicas de secuenciación masiva (NGS, next-generation sequencing), en sus distintas aplicaciones de paneles dirigidos, exoma clínico (CES, clinical exome sequencing), exoma completo (WES, whole-exome sequencing) o genoma completo (WGS, whole-genome sequencing), la tasa de diagnóstico genético se ha incrementado significativamente, alcanzando valores del 50%-60% (12-17). El diagnóstico genético permite realizar diagnósticos diferenciales, así como un correcto asesoramiento familiar y, en algunos casos, establecer pronósticos. Además, ciertos casos ya pueden beneficiarse de tratamientos disponibles o futuros, o participar en ensayos clínicos.

El consorcio internacional para la investigación en ER (IRDiRC, https://irdirc.org/) tiene tres objetivos a alcanzar en 2027: i) acelerar un diagnóstico de calidad, ii) obtener tratamientos para un mayor número de ER y iii) evaluar el impacto que estas medidas tendrán en las vidas de pacientes/familias.

Hace tres décadas constituimos un grupo multidisciplinar orientado a la investigación traslacional de las DHR, denominado EsRetNet (Estudio Español de Retinosis Pigmentaria 1991-2006, https://www.esretnet.org/#). Este grupo ha trabajado en estrecha colaboración con investigadores españoles del CIBERER (Centro de investigación Biomédica en Red sobre ER, ISCIII https://www.ciberer.es/) y Raregenomics (Red de Investigación en Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid, https://www.rare-genomics.com/) e internacionales (ERDC, European Retinal Disease Consortium), adoptando similares objetivos a los de IRDiRC.

En concreto, nuestro objetivo fue la caracterización clínica y molecular de los pacientes con DHR en España, visibilizar sus necesidades y acercarles el diagnóstico y tratamiento.

En 2021, publicamos los resultados globales del estudio epidemiológico y genético en una gran cohorte de pacientes con DHR reunidos en un solo centro a lo largo del periodo 1991-2019 (18). En este artículo, realizamos una actualización de esos resultados en un corte transversal realizado en agosto de 2022.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de la cohorte

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con DHR de nuestro registro en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD, Madrid, España) desde 1991 hasta agosto de 2022, incluyendo todos los pacientes derivados al Servicio de Genética para diagnóstico genético por sospecha clínica de DHR.

Para el presente estudio, se han considerado los casos índices de cada familia incluida en el registro, excluyéndose aquellas sin análisis genético.

La cohorte completa contiene 4.794 casos índice de familias no relacionadas afectadas por DHR en nuestro registro, tras excluir aquellas sin análisis genético.

Este estudio fue realizado siguiendo todos los principios de la Declaración de Helsinki y posteriores revisiones, tras su aprobación por el Comité de Ética de la FJD (nº aprobación 134/2016_FJD) y la obtención de consentimiento informado escrito de todos los pacientes o de sus tutores legales.

Estudios clínicos

El examen clínico siguió criterios previamente descritos (18–20), e incluyó exámenes oftalmológicos, exploración física general y otras pruebas complementarias, así como datos de salud autoinformados.

Se revisaron los antecedentes clínicos y familiares a través de informes clínicos, un cuestionario específicamente diseñado para DHR y/o historia clínica electrónica de cada participante.

Clasificación clínica

La clasificación clínica inicial (diagnóstico "a priori") o diagnóstico clínico-oftalmológico de presunción fue recogido en el momento de la solicitud del estudio genético, previo a los resultados. Está basado en los informes y datos clínicos remitidos en dicho momento.

De acuerdo con esos datos, y siguiendo criterios internacionales, las familias se clasificaron en 3 categorías de fenotipos, descritas previamente (7,18–22):

"NO-RP": fenotipo con afectación predominante de conos: distrofia de conos, DCB, acromatopsia y monocromatismo de conos azules.

"RP": fenotipo con afectación primaria de bastones: RP, LCA y coroideremia.

"DHR Sindrómicas": cuando existen síntomas extraoculares.

Clasificación de fenotipos sindrómicos

Los fenotipos sindrómicos se clasificaron de acuerdo con los datos clínicos "a priori", siguiendo criterios establecidos anteriormente por nuestro grupo (11,20). Para la categorización de los principales síntomas extraoculares se usaron términos de la ontología HPO (*Human Phenotype Ontology*) (23) y para las definiciones de los síndromes conocidos se utilizaron los criterios internacionales.

Clasificación del patrón hereditario

El patrón hereditario "a priori" se asignó en base al árbol genealógico, siguiendo criterios previamente publicados (24), dividiéndose en: autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR), ligado al X (XL), esporádico (ES) y sin clasificar.

Estudio Molecular

A lo largo de los 32 años, se fueron aplicando diferentes abordajes de análisis moleculares, según la disponibilidad de la tecnología, como se ha publicado previamente (18).

A partir de 2013 (25) se incluyó la secuenciación masiva (NGS), inicialmente en el ámbito de la investigación, y en 2015 de modo rutinario el exoma clínico (CES) y, en casos seleccionados, la secuenciación exómica (WES) o genómica (WGS) completa.

Asimismo, se aplicaron distintos algoritmos bioinformáticos de análisis y reanálisis, para la anotación y priorización de las variantes genéticas (18,26,27).

Clasificación de las variantes y los genotipos

Las variantes genéticas se clasificaron según las guías internacionales del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (28) en 5 categorías: patogénicas, probablemente patogénicas, variantes de significado incierto (VUS), probablemente benignas y benignas.

A efectos de la caracterización genética de las familias, únicamente se consideraron las variantes patogénicas y probablemente patogénicas (clases 5 y 4).

Asimismo, en el presente trabajo únicamente se consideran como caracterizados aquellos casos con genotipos causales completamente identificados, no incluyéndose los casos con variantes monoalélicas para genes AR.

RESULTADOS

Clasificación clínica y de patrón hereditario

Las 4.794 familias DHR con estudios genéticos disponibles se clasificaron en tres categorías: "RP" (51% de las familias), "NO-RP" (36%) y formas sindrómicas (13%) (Figura 1A).

El 58% y 56% de las DHR no sindrómicas ("NO-RP" y "RP") eran casos esporádicos (43% y 53%, respectivamente) o sin clasificar (15% y 3%, respectivamente). Entre los casos familiares, la herencia AR fue la más común, afectando al 16% ("NO-RP") y 24% ("RP") de las familias, seguida de las herencias AD y XL.

La herencia AR fue también la más común en las "DHR sindrómicas", siendo el síndrome de Usher la forma sindrómica más prevalente (68%), representando el Usher tipo 2 el 45% del total de "DHR sindrómica" (Figura 1B).

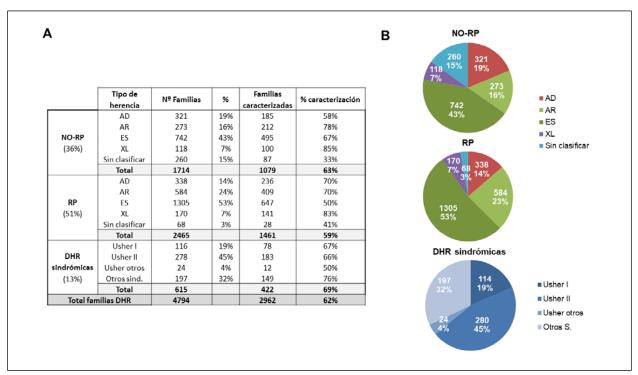


Figura 1. (A) Clasificación clínica y hereditaria según diagnóstico "a priori" y caracterización molecular. (B) Clasificación de las familias con distrofias hereditarias de la retina en "NO-RP" y "RP", según el modo de herencia, y sindrómicas, según el tipo de síndrome. AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesiva; DHR: distrofias hereditarias de la retina; ES: esporádica; XL: ligada al X.

Resultados de los estudios genéticos

Tasa diagnóstica y genes implicados

La tasa diagnóstica global fue del 62% (2962/4794 familias), y del 63%, 59% y 69% en los tipos "NO-RP", "RP" y sindrómico, respectivamente (Figura 1).

Tras la caracterización molecular, se reclasificaron los 495 y 647 casos esporádicos, y 87 y 28 familias sin clasificar ("NO-RP" y "RP", respectivamente).

Adicionalmente, se clasificaron correctamente el 4% (108/2540) de las familias "NO-RP" y "RP" (Figura 2A). Se comparó la herencia "a priori" basada en el árbol genealógico y la herencia final derivada del diagnóstico molecular (Figura 2B), obteniéndose que la mayoría de los casos esporádicos (495 "NO-RP" + 647 "RP") tenían herencia AR después de las pruebas genéticas ("NO-RP": 460/495, 93%; "RP": 540/647, 84%).

Los casos esporádicos restantes se reclasificaron a AD (n=88) y XL (n=54), mientras 115 casos con modo de herencia desconocido inicialmente (87 "NO-RP" y 28 "RP") se clasificaron como: AD (n=23), AR (n=81) y XL (n=11) tras los estudios.

En total se identificaron 188 genes y 1997 variantes distintas (5.064 alelos totales), causantes de DHR en las 2.962 familias diagnosticadas genéticamente (Figura 3).

Aunque el número de genes implicados es elevado, solo 21 de ellos afectan a 30 o más familias (1%), mientras que los 167 restantes solo afectan a una (n=67) o a un número muy limitado de familias (Figura 3).

Los siete genes más frecuentemente implicados afectaron al 52% de las familias caracterizadas (ABCA4 (22%); USH2A (12%); CRB1 (4%); PRPH2 (4%); RS1 (4%); RPGR (3%) y RHO (3%)). Los tres primeros presentan mutaciones bialélicas y herencia AR; PRPH2 y RHO mutaciones en heterocigosis y una herencia AD; y RPGR una herencia XL.

En cuanto a la distribución de los genes causales por categorías clínicas (Figura 4A), en las formas "NO-RP" (63% de caracterización) se identificaron 73 genes. El gen *ABCA4*, responsable del 52% de las familias, junto con *RS1*, *PRPH2* y *BEST1*, explican las tres cuartas partes de los casos índice "NO-RP" en España (Figura 4A-I). Por subtipos hereditarios, los genes más frecuentes fueron *PRPH2*, *ABCA4* y *RS1*, para AD, AR y XL, respectivamente.

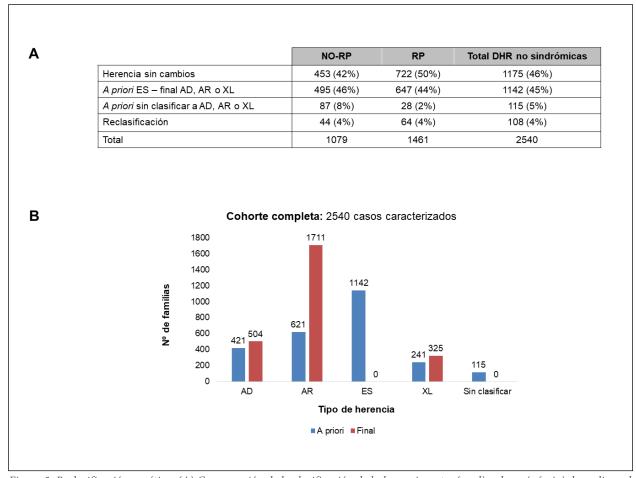


Figura 2. Reclasificación genética. (A) Comparación de la clasificación de la herencia antes (azul) y después (rojo) de realizar el estudio molecular. (B) Tabla comparativa del patrón de herencia "a priori" vs final y reclasificación.

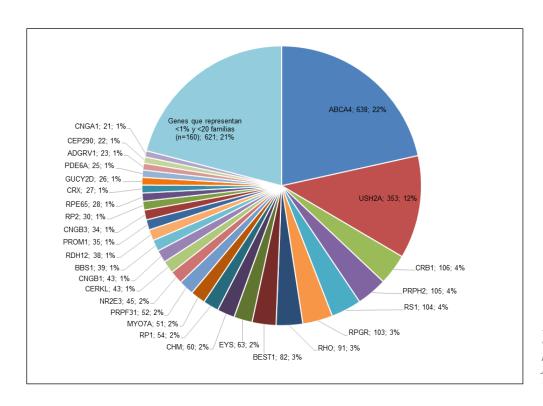


Figura 3. Distribución de los 188 genes implicados en las 2.962 familias DHR caracterizadas.

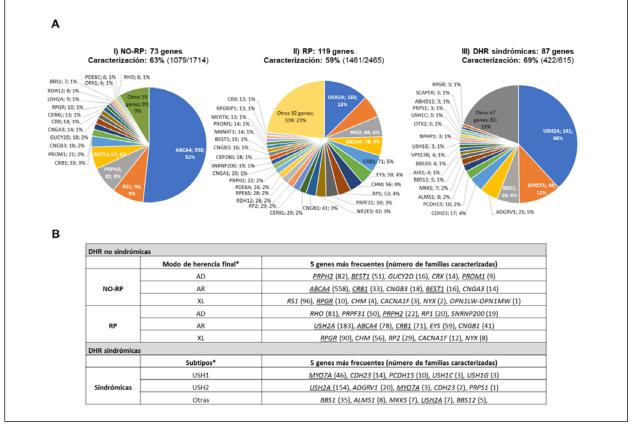


Figura 4. (A) Distribución de los genes causales por categorías clínicas: I) "NO-RP"; II) "RP" y III) "DHR sindrómica". (B) Resumen de los genes causales encontrados más frecuentemente en cada subgrupo clínico y hereditario del estudio. AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; USH1: síndrome de Usher tipo 1; USH2: síndrome de Usher tipo 2; XL: ligado al cromosoma X. *Se indica la herencia y/o subtipo clínico finalmente considerado, tras los resultados genéticos.

Se indican subrayados aquellos genes que están presentes en más de un modelo hereditario y/o una categoría clínica. Entre paréntesis se indica el número de casos.

El grupo con la mayor heterogeneidad genética fue "RP", con 119 genes causales, con 4 genes (USH2A, RPGR, RHO y ABCA4) afectando al 30% de las familias (Figura 4A-II). Por subtipos hereditarios, son RHO, USH2A y RPGR los más prevalentes en las familias AD, AR y XL, respectivamente.

En las formas sindrómicas, se identificaron 87 genes implicados, siendo los más frecuentes MYO7A, USH2A y BBS1, en el 56% de las familias "DHR sindrómicas" caracterizadas, los cuales son causantes de los síndromes de Usher de tipo 1, de tipo 2 y del síndrome de Bardet-Biedl, respectivamente (Figura 4A-III).

En cada subgrupo de la cohorte (pacientes "NO-RP" y "RP" divididos por modo de herencia) se observan algunos genes muy prevalentes (Figura 4B).

Algunos aparecen representados en más de una categoría, por transmitirse con dos posibles patrones de herencia (i.e.: *PROM1*, *RP1*: (AD y AR)), o por asociarse a distintos posibles fenotipos (*USH2A*: RP no sindrómica o síndrome de Usher tipo 2; *PRPH2*, *RPGR*: RP y NO-RP) (Figura 4B).

Mutaciones asociadas a DHR frecuentes en población española

Se ha observado una alta heterogeneidad genética en las DHR en nuestro país, con 5.064 variantes patogénicas causales observadas. Estas fueron mayoritariamente missense (51%), seguidas por las truncantes (nonsense, frameshift, indels y de splicing) (44%) y variaciones en el número de copias (CNV) (2%) (Figura 5A).

La Figura 5B muestra las 8 variantes más frecuentemente observadas en este estudio.

La más prevalente, *ABCA4*: p.Arg1129Leu (4,3% de alelos patogénicos identificados), afecta al 17,1% de las familias "NO-RP" caracterizadas. Se encuentra casi exclusivamente en pacientes españoles "NO-RP", siendo con alta probabilidad una mutación fundadora española (29). La segunda variante más frecuente, *USH2A*: p.Cys759Phe (3,5% de los alelos) está presente en el 7,9% de las familias "RP", además de en el 7,8% de las familias sindrómicas caracterizadas. Esta variante no es exclusiva de la población española y ha sido descrita también en otras poblaciones, siendo frecuente en Europa (30).

DISCUSIÓN

En los últimos años, se han publicado estudios de caracterización genética de DHR en distintas poblaciones (13–17,31–36), siendo el presente uno de los más grandes realizados (Tabla 1).

La eficacia diagnóstica en DHR varía en las distintas poblaciones (13-17,31-36), entre 37% (17) y 72% (32). Esta variabilidad es debida a distintos factores, como: las técnicas de estudio, obteniéndose mayor diagnóstico cuando se utilizan rutinariamente la NGS con análisis y reanálisis bioinformáticos, y con abordajes que incluyan un mayor número de genes o de regiones del genoma, como la WES, que incluye todas las regiones codificantes de todos los genes humanos, o la WGS, que incluye tanto regiones codificantes como no codificantes. Por otra parte, los métodos bioinformáticos que permiten analizar y anotar CNVs aportan una mayor tasa diagnóstica, que aquellos que solo anotan las variaciones de único nucleótido (SNV) y otras variantes como las pequeñas inserciones/deleciones.

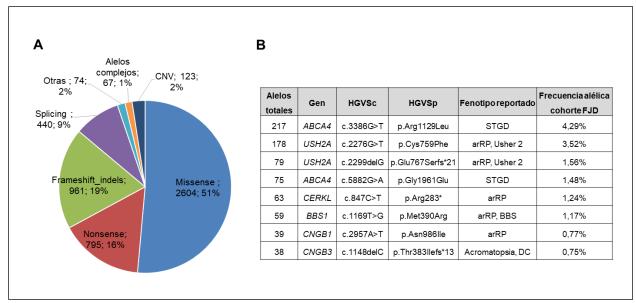


Figura 5. (A) Distribución de los alelos totales (n=5064) encontrados en la cohorte según el tipo de variante. (B) Variantes patogénicas más frecuentes en nuestra cohorte. arRP: retinosis pigmentaria autosómica recesiva; BBS: síndrome de Bardet-Bield; DC: distrofia de conos; STGD: enfermedad de Stargardt.

Tabla 1. Análisis comparativo de los estudios de caracterización molecular de DHR de otros países. CES: Secuenciación del Exoma Clínico; CRD: distrofia de conos/bastones; DHR: distrofias hereditarias retinianas; DM: distrofia macular; LCA: amaurosis congénita de Leber; MLPA: amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiplex; NGS: secuenciación masiva; RP: retinosis pigmentaria; esRP: retinosis pigmentaria esporádica; STGD: enfermedad de Stargardt; USH: síndrome de Usher; WES: Secuenciación del Exoma Completo; WGS: Secuenciación del Exoma Completo; Decuenciación del Genoma Completo. Panel, WES (aCGH, arrays genotipado, Sanger) CES Panel personalizado, Panel personalizado Panel personalizado Panel personalizado Panel personalizado Panel personalizado Panel personalizado Panel, WES, WGS Técnica de NGS (Sanger, MLPA) Gen único) (otras) Varias Varias Varias WES No reportado afectados 128-379 210 - 254No. de genes 129 135 188 19 35 99 26 18 52 22 62% (2.962/ 4.794) 56% (1.369/2.420) 62% (3.448/5.552) % caracterización 71% (1528/ 1785) 74% (185/251) 37% (221/591) 72% (400/559) 70% (495/710) 55% (99/179) 62% (66/106) 64% (37/58) 18% (45/94) N/AGenes cribados No reportado No reportado No reportado No reportado No reportado No reportado >200 112 188 252 267 39 89 DHR, otras enf oculares RP, USH, RP no sindrómica, Categorías clínicas DCB, DM DCB, F STGD DHR DHR DHR esRP DHR DHR DHR **USH** DHR DHR 3.413 casos (2.420 6.403 casos (5.385 familias) No. de casos (No. de familias) >1000 pacientes 1.246 pacientes (1.159 familias) 4.236 pacientes (3.195 familias) 94 casos índice 1.785 familias 4.794 familias (710 familias) pacientes 58 pacientes 179 familias familias 106 casos familias) 251 591 Alemania Alemania USA y Canadá España Irlanda España Reino Unido China Japón Brasil Suiza Israel Italia País 2019 2016 2018 2018 2014 2020 2018 2017 2020 2020 2020 2021 Año Colombo *et al.* [33576794] Bravo-Gil et al. Pontikos *et al.* [32423767] Weisschuh *et al.* [32531858] Whelan *et al.* [31963381] Sharon *et al.* [31456290] Maeda *et al.* [29785639] Huang *et al.* [25356976] Tiwari *et al.* [27353947] Motta *et al.* [30374144] Birtel *et al.* [29555955] Goetz et al. [32893963] 28157192] Autores [PMID] Presente estudio

En segundo lugar, dado que hay fenotipos clínicos con poca heterogeneidad genética (STGD, retinosquisis o coroideremia), la diferente composición de las cohortes en subtipos clínicos determina también la tasa diagnóstica (35).

Por otra parte, actualmente, se conocen unos 280 genes y 316 *loci* responsables de DHR (RetNet); lo que la convierte en una de las patologías mendelianas con mayor heterogeneidad descrita (5,36). Por ello, también el fondo genético puede contribuir a un mayor éxito en la tasa de genotipado en algunas poblaciones, bien por una baja variabilidad, por efecto cuello de botella (37), como ocurre en Reino Unido e Irlanda u otras regiones geográficamente aisladas, acumulándose ciertas mutaciones (16,36), o por tasas elevadas de consanguinidad (14).

Dada la elevada variabilidad genética, en España es necesario estudiar un alto número de genes para obtener tasas de diagnóstico comparables con las de otras poblaciones.

Así, en nuestro estudio se detectaron 188 genes, el número más elevado de las series consultadas (13–17,31–36) (Tabla 4), que reportan entre 18 (34) y 135 (16) genes que explican hasta el 74% de las familias estudiadas.

En un estudio reciente que describe el análisis de 185 genes causantes de DHR en 6 poblaciones distintas (5), se pone de manifiesto que hay tres genes (ABCA4, USH2A y EYS), cuyas mutaciones son muy frecuentes en al menos cinco de las seis subpoblaciones estudiadas. En nuestro estudio, los genes más mutados son también ABCA4 y USH2A, en el 22% y 12%, respectivamente de las familias afectadas (Figura 3), sin embargo, EYS solo explica el 2%.

Finalmente, la estructura genética de las distintas poblaciones se refleja en la existencia de mutaciones altamente prevalentes o exclusivas de población. Así Weisschuh et al. (35); reportan la variante p.Arg45Trp en RP1L1 como muy prevalente en Alemania, mientras que Whelan L. et al. (36) reportan como frecuente en Irlanda la variante c.4539+2028C>T en ABCA4. En nuestra cohorte, la variante p.Arg1129Leu en ABCA4 es la más prevalente (4,3% de los alelos encontrados) y parece ser exclusiva de población española, pues no aparece en otras series (38).

Un problema que urge abordar es identificar la causa genética en las familias sin caracterizar. Para ello es necesario aplicar herramientas recientemente desarrolladas como los nuevos algoritmos bioinformáticos junto con el abordaje mediante WGS de secuencias largas y cortas y otros estudios que permitan identificar reordenamientos genómicos y CNVs, así como acceder a regiones no bien caracterizadas: secuencias no codificantes (regiones reguladoras o intrónicas profundas), de secuencia repetida, o regiones intergénicas. Esta aproximación podría ayudar a revelar el componente genético oculto en los casos restantes. Por otra parte, estudios funcionales y análisis sobre las isoformas de los genes implicados en DHR que se expresan en la

retina humana podrían arrojar luz sobre el papel de ciertas variantes genéticas en la etiopatogenia de la enfermedad.

Una consecuencia de la caracterización de los distintos subtipos de nuestra cohorte ha sido el genotipado en profundidad, facilitando estudios de correlación genotipo-fenotipo, y la eventual selección de subcohortes para posibles ensayos terapéuticos o tratamientos. Este abordaje se ha realizado exitosamente para la caracterización genética detallada de casos esporádicos (22), para la correlación clínica de DM y STGD (39), RPE65 (40), casos sindrómicos no Usher (11,20) y los tipos 1 y 2 del Síndrome de Usher (19), entre otros subgrupos.

En el caso particular de *RPE65* estos estudios han permitido identificar los casos susceptibles de tratamiento rápidamente.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados describen las características genéticas de los pacientes españoles con DHR, una de las series más grandes publicadas hasta ahora, indicando la gran heterogeneidad genética de esta enfermedad en una población, con elevado número de genes causantes implicados en la enfermedad.

La identificación de la causa genética en estos casos representó un paso clave para los pacientes. En primer lugar, permitió confirmar o reclasificar el subtipo clínico y hereditario, facilitando su asesoramiento genético, al determinar el riesgo en otros familiares y favorecer su prevención. En segundo lugar, es la condición necesaria para optar a terapias gen-dirigidas, bien ya autorizadas como la disponible para *RPE65*, o bien en el marco de ensayos clínicos.

En conclusión, este estudio actualiza el sustrato genético y las características de las DHR en España y ayudará a diseñar abordajes clínicos y asistenciales preventivos de este trastorno en nuestro país.

AGRADECIMIENTOS

Instituto de Salud Carlos III (PI16/00425, PI19/00321, PI19/00303, FI17/00192), CIBERER (06/07/0036), Biobanco IIS-FJD (PT13/0010/0012), Comunidad de Madrid (B2017/BMD-3721), FEDER, ONCE, Cátedra UAM-IIS-FJD de Medicina Genómica, Fundación Ramón Areces y Fundación Conchita Rábago, Proyecto UshTher (Programa Horizonte 2020 de la Unión Europea, Nº 754848).

Los autores agradecen a los restantes autores que aparecen mencionados en el manuscrito Perea-Romero *et al.*, 2021 (PMID: 33972629) Rosario López-Rodríguez, Lucía Pérez de Ayala, Elvira Rodríguez-Pinilla, y a los pertenecientes a los grupos

colaborativos "The ESRETNET Study Group", "The ERDC Study Group", "The Associated Clinical Study Group", y a los pacientes que participaron en este estudio.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. Nat Rev Genet. 2010;11(4): 273-284.
- Ayuso C, Millán JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research. Genome Med. 2010; 2(5):34.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006; 368(9549): 1795-1809.
- Vaidya P. Retinitis pigmentosa: Disease encumbrance in the Eurozone. Int J Ophthalmol Clin Res [Internet]. 2015; 2(4). Disponible en: https://clinmedjournals.org/articles/ijocr/ijocr-2-030.php?jid=ijocr
- Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(5): 2710-2716.
- Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, Satherley A, Angelillo L. Retinitis pigmentosa: Burden of disease and current unmet needs. Clin Ophthalmol. 2022; 16: 1993-2010.
- Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. Prog Retin Eye Res. 2018; 66: 157-186.
- 8. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. Br J Ophthalmol. 2017; 101(9): 1147-1154.
- Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: Clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. Br J Ophthalmol. 2019; 103(5): 711-720. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313278.
- Millán JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of usher syndrome. J Ophthalmol. 2011; 2011: 417217.
- Perea-Romero I, Blanco-Kelly F, Sánchez-Navarro I et al. NGS and phenotypic ontology-based approaches increase the diagnostic yield in syndromic retinal diseases. Hum Genet. 2021; 140(12): 1665-1678.
- 12. Farrar GJ, Carrigan M, Dockery A et al. Toward an elucidation of the molecular genetics of inherited retinal degenerations. Hum Mol Genet. 2017; 26(R1): R2-11.

- 13. Huang XF, Huang F, Wu KC et al. Genotypephenotype correlation and mutation spectrum in a large cohort of patients with inherited retinal dystrophy revealed by next-generation sequencing. Genet Med. 2015; 17(4): 271-278.
- 14. Sharon D, Ben-Yosef T, Goldenberg-Cohen N et al. A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). Hum Mutat. 2020; 41(1): 140-149.
- 15. Goetz KE, Reeves MJ, Gagadam S et al. Genetic testing for inherited eye conditions in over 6,000 individuals through the eyeGENE network. Am J Med Genet. 2020; 184(3): 828-837.
- Pontikos N, Arno G, Jurkute N et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of more than 3000 families from the United Kingdom. Ophthalmology. 2020; 127(10): 1384-1394.
- 17. Colombo L, Maltese PE, Castori M et al. Molecular epidemiology in 591 Italian probands with nonsyndromic retinitis pigmentosa and usher syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(2):13.
- 18. Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. Sci Rep. 2021; 11(1):1526.
- 19. Blanco-Kelly F, Jaijo T, Aller E et al. Clinical aspects of Usher syndrome and the USH2A gene in a cohort of 433 patients. JAMA Ophthalmol. 2015; 133(2): 157-164.
- 20. Sánchez-Navarro I, R J da Silva L, Blanco-Kelly F et al. Combining targeted panel-based resequencing and copy-number variation analysis for the diagnosis of inherited syndromic retinopathies and associated ciliopathies. Sci Rep. 2018; 8(1): 5285.
- 21. Riveiro-Alvarez R, López-Martínez MA, Zernant J et al. Outcome of ABCA4 disease-associated alleles in autosomal recessive retinal dystrophies: Retrospective analysis in 420 Spanish families. Ophthalmology. 2013; 120(11): 2332-2337.
- Martín-Mérida I, Avila-Fernández A, Del Pozo-Valero M et al. Genomic landscape of sporadic retinitis pigmentosa: Findings from 877 Spanish cases. Ophthalmology. 2019; 126(8): 1181-1188.
- 23. Köhler S, Schulz MH, Krawitz P et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. Am J Hum Genet. 2009; 85(4): 457-464.
- 24. Ayuso C, García-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antiñolo G. Retinitis pigmentosa in Spain. The Spanish Multicentric and Multidisciplinary Group for Research into Retinitis Pigmentosa. Clin Genet. 1995; 48(3): 120-122.
- 25. Corton M, Nishiguchi KM, Avila-Fernández A et al. Exome sequencing of index patients with retinal dystrophies as a tool for molecular diagnosis. PLoS One. 2013; 8(6): e65574.
- 26. Iancu IF, Perea-Romero I, Núñez-Moreno G et al. Aggregated genomic data as cohort-specific allelic frequencies can boost variants and genes prioritization in non-solved cases of inherited retinal dystrophies. IJMS. 2022; 23(15): 8431.

- 27. Romero R, de la Fuente L, Del Pozo-Valero M et al. An evaluation of pipelines for DNA variant detection can guide a reanalysis protocol to increase the diagnostic ratio of genetic diseases. NPJ Genom Med. 2022; 7(1): 7.
- 28. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17(5): 405-424.
- Riveiro-Alvarez R, Aguirre-Lamban J, López-Martínez MA et al. Frequency of ABCA4 mutations in 278 Spanish controls: an insight into the prevalence of autosomal recessive Stargardt disease. Brit J Ophthalmol. 2009; 93(10): 1359-1364
- 30. Reurink J, de Vrieze E, Li CHZ et al. Scrutinizing pathogenicity of the USH2A c.2276 G > T; p.(Cys759Phe) variant. NPJ Genom Med. 2022; 7(1): 37.
- 31. Maeda A, Yoshida A, Kawai K et al. Development of a molecular diagnostic test for retinitis pigmentosa in the Japanese population. JPN J Ophthalmol. 2018; 62(4): 451-457.
- 32. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Sallum JMF. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. Sci Rep. 2018; 8(1): 15939.
- 33. Bravo-Gil N, González-del Pozo M, Martín-Sánchez M et al. Unravelling the genetic basis of simplex retinitis pigmentosa cases. Sci Rep. 2017; 7(1): 41937.
- 34. Tiwari A, Bahr A, Bähr L et al. Next generation sequencing based identification of disease-associated mutations in Swiss patients with retinal dystrophies. Sci Rep. 2016; 6(1): 28755.
- 35. Weisschuh N, Obermaier CD, Battke F et al. Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: a large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. Hum Mutat. 2020; 41(9): 1514-1527.
- 36. Whelan L, Dockery A, Wynne N et al. Findings from a genotyping study of over 1000 people with inherited retinal disorders in Ireland. Genes. 2020; 11(1): 105.
- 37. Chheda H, Palta P, Pirinen M et al. Whole-genome view of the consequences of a population bottleneck using 2926 genome sequences from Finland and United Kingdom. Eur J Hum Genet. 2017; 25(4): 477-484.
- 38. Valverde D, Riveiro-Alvarez R, Bernal S et al. Microarray-based mutation analysis of the ABCA4 gene in Spanish patients with Stargardt disease: Evidence of a prevalent mutated allele. Mol Vis. 2006; 12: 902-908.
- 39. Del Pozo-Valero M, Riveiro-Alvarez R, Blanco-Kelly F et al. Genotype-Phenotype correlations in a Spanish cohort of 506 families with biallelic abca4 pathogenic variants. Am J Ophthalmol. 2020; 219:195-204.
- 40. López-Rodríguez R, Lantero E, Blanco-Kelly F et al. RPE65-related retinal dystrophy: Mutational and phenotypic spectrum in 45 affected patients. Exp Eye Res. 2021; 212: 108761.

Si desea citar nuestro artículo:

Perea-Romero I, Fernández-Caballero L, lancu IF, Rodilla C, Martín-Mérida I, Ávila-Fernández A, Almoguera B, Riveiro-Álvarez R, Trujillo-Tiebas MJ, Lorda-Sánchez I, Tahsin-Swafiri S, López-Grondona F, Sánchez AI, Blanco-Kelly F, del Pozo-Valero M, Mínguez P, Millán JM, Martín-Gutiérrez P, Jiménez-Rolando B, Carreño E, García-Sandoval B, Cortón M, Ayuso C. Distrofias Hereditarias de Retina en España: tres décadas de estudio epidemiológico, clínico y genético. An RANM. 2022;139(03): 274–284. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev08

REVISIÓN

FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORME. RELACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS Y LOS POLIMORFISMOS EN EL CLÚSTER β, BCL11A Y HBS1L-MYB. ESTUDIO PILOTO

SICKLE CELL DISEASE PHENOTYPE. RELATIONSHIP OF HAPLOTYPES AND POLYMORPHISMS IN THE B CLUSTER, BCL11A AND HBS1L-MYB. PILOT STUDY

Paloma Ropero^{1,2}; Miriam Peral³; Luis Javier Sánchez-Martínez⁴; Sara Rochas^{1,2}; Miguel Gómez-Álvarez¹; Jorge M. Nieto^{1,2}; Fernando A. González^{1,2}; Ana Villegas¹; Celina Benavente^{1,2}.

- 1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- 2. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Madrid.
- Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Valladolid
 Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid.

Palabras clave:

Enfermedad de células falciformes; Haplotipos del clúster β; Xmnl; BCL11A; HBS1L-MYB; Hemoglobina Fetal.

Keywords:

Sickle cell disease; Haplotypes of the β cluster; Xmnl: BCL11A; HBS1L-MYB; Fetal Hemoglobin.

Resumen

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una enfermedad monogénica con un fenotipo altamente variable que, depende esencialmente de la cantidad de hemoglobina fetal (HbF), constituyendo ésta el principal modulador. La variación de los niveles de HbF entre los pacientes está regulada genéticamente.

La HbF determina tanto el fenotipo de la enfermedad como la respuesta al tratamiento con el principal fármaco utilizado, la hidroxiurea (HU). Los esfuerzos de los investigadores se han centrado en descubrir los factores genéticos responsables de su variación; describiéndose principalmente los haplotipos del clúster β y SNPs (del inglés Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) en tres loci diferentes: BCL11A, HBS1L-MYB y el clúster β-globina.

Objetivo: Determinar en una cohorte de pacientes con ECF, la posible relación entre el número de SNPs y los haplotipos con mayores niveles de HbF. Una asociación positiva podría explicar porqué ciertos haplotipos, como el Senegal o el Árabe-Indio, tienen mayores niveles de HbF y una enfermedad menos grave. **Métodos**: Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo la caracterización de los

haplotipos mediante la técnica PCR-RFLP y el genotipado de tres polimorfismos puntuales de un solo nucleótido (del inglés Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) representativos de los tres loci con mayor asociación con la variación de HbF: XmnI (rs7482144), BCL11A (rs4671393) y HBS1L-MYB (rs9376092).

Resultados: Encontramos un mayor número de SNPs en los haplotipos relacionados con mayor HbF y menor número en los que presentan menos HbF, aunque sólo el SNP XmnI (rs7482144) ha demostrado asociación estadísticamente signifi-

Conclusiones: Encontramos relación directa entre los haplotipos y el número de SNPs. Los haplotipos con niveles más elevados de HbF y fenotipo menos severo, presentaban mayor número de SNPs. De modo que, los haplotipos Benín y Bantú asociados tradicionalmente con mal pronóstico, son los que han mostrado un menor número de SNPs mutados.

Sickle cell disease (SCD), despite being a monogenic disease, presents a highly variable phenotype that essentially depends on the amount of fetal hemoglobin (HbF), constituting the main modulator of the disease. The variation of HbF levels between patients is genetically regulated.

HbF determines both the phenotype of the disease and the response to treatment with the main drug used, hydroxyurea. Researchers' efforts have focused on discovering the genetic factors responsible for its variation; mainly describing the haplotypes of the β cluster and SNPs in three different loci: BCL11A, HBS1L-MYB and the β-globin cluster.

Objective: To determine, in a cohort of patients with SCD, the possible relationship between the number of SNPs and haplotypes with higher levels of HbF. A positive association could explain why certain haplotypes, such as Senegal or Arab-Indian, have higher levels. of HbF and less severe disease.

Autor para la correspondencia

Paloma Ropero Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos C/Profesor Martín Lagos s/n · 28040 Madrid (Spain) Tlf.: +34 913 303 321 | E-Mail: paloma.ropero@salud.madrid.org

Methods: To verify this hypothesis, the characterization of the haplotypes was carried out using the PCR-RFLP technique and the genotyping of three SNPs representative of the three loci with the greatest association with the variation of HbF: XmnI (rs7482144), BCL11A (rs4671393) and HBS1L-MYB (rs9376092).

Results: A greater number of SNPs has been reported in the haplotypes related to higher HbF and a lower number in those with less HbF, although only the SNP XmnI (rs7482144) has shown a statistically significant association.

Conclusions: A direct relationship between haplotypes and the number of SNPs has been found, reporting that haplotypes with higher levels of HbF and thus a less severe phenotype, had a greater number of SNPs. Thus, the Benín and Bantu haplotypes traditionally associated with poor prognosis are the ones that have shown a lower number of mutated SNPs.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno hereditario con una fisiopatología compleja impulsada en gran medida por la vasooclusión y la anemia hemolítica. Los pacientes con ECF pueden experimentar gran variedad de síntomas y complicaciones, incluido el síndrome torácico agudo, infecciones, hipertensión pulmonar, accidente cerebrovascular y crisis vasooclusivas dolorosas (1).

La enfermedad es causada por una transversión de un solo nucleótido en el codón 6 GAG> GTG (HBB: c.20A>T) (NM_000518.4) del gen β globina (HBB), que conduce a la producción de la variante de hemoglobina más común en todo el mundo, la HbS, caracterizada por la sustitución del aminoácido Glu-Val en la posición $\beta6(A3)$ (2) . Además, se han caracterizado, al menos, cinco haplotipos diferentes en el cluster β , lo que sugiere distintos orígenes geográficos del mismo gen de β^{S} (Senegal, Benín, Bantú, Árabe-Indio y Camerún), documentando que los haplotipos diferían en los niveles de Hb Fetal (HbF) (3,4).

La ECF (*OMIM* 603903) es uno de los trastornos autosómicos recesivos más comunes en todo el mundo con más de 300.000 recién nacidos afectados cada año, esperando que sean más de 400.000 para el 2050 (5). En Europa se estima que la prevalencia de la ECF en los 27 estados miembros es de aproximadamente 1/150. Y en España en el Registro Sickle Cell Disease (SCD) [Enfermedad de Células Falciforme] hay inscritos 1.142 casos. La detección temprana, tratamientos profilácticos con penicilina y vacunas han mejorado la calidad y aumentado la esperanza de vida de pacientes con ECF, aunque el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de donante HLA compatible (6).

A pesar de que todos los pacientes homocigotos para el alelo HbS tienen el mismo genotipo $(\beta S/\beta S)$, la gravedad de la enfermedad puede ser enormemente variable entre los sujetos afectados, observándose pacientes con una clínica severa, hasta casos en donde los síntomas son mucho más leves. La marcada heterogeneidad fenotípica se debe tanto a determinantes genéticos como ambientales, siendo los principales, entre otros, la presencia de HbF (3,7). La HbF es considerada como un modulador de las características clínicas y hematológicas de la ECF (1,2).

Sólo existe un fármaco aprobado por la FDA y la EMA que induce la producción de HbF, la hidroxiurea (HU), pero no todos los pacientes consiguen aumentar los niveles de HbF y mejorar. Aunque la mayoría de los pacientes tratados con este fármaco responden adecuadamente, existe entre un 10 y un 20% de adultos que muestran una respuesta mínima (8,9)

Esta variabilidad probablemente sea debida entre otras causas, a los niveles basales de HbF que varían entre los haplotipos del clúster β, a la heterogeneidad en los genes responsables del metabolismo de la HU y a los locus de rasgo cuantitativo (QTLs del inglés quantitative trait locus) que afectan a la expresión de los genes γ-globina (HBG) entre los que se encuentran XmnI del locus de β-globina en el cromosoma 11p15, BCL11A en el cromosoma 2p15 y la región intergénica HBS1L-MYB en el cromosoma 6q23. La variante XmnI (rs7482144) ejerce un efecto directo en la expresión del gen HBG2 (10), mientras que las variantes en BCL11A (rs4671393) y en la región intergénica HBS1L-MYB (rs9376092) aumentan los niveles de HbF al disminuir la expresión de BCL11A y MYB, respectivamente, represores transcripcionales de la síntesis de cadenas γ-globina (7).

El objetivo principal de este trabajo ha sido ver si existe una relación directa entre los SNPs XmnI (rs7482144) localizado en *HBG2*, rs4671393 localizado en *BCL11A* y rs9376092 localizado en *HBS1L-MYB* y los haplotipos y observar si los haplotipos relacionados con la menor gravedad, por tener valores aumentados de HbF, presentan un mayor número de estos SNPs. Para cumplir este objetivo, primero se tuvo que analizar la asociación estadística del porcentaje de HbF para cada SNPs y después el número y frecuencia de los SNPs en cada haplotipo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado un total de 28 pacientes diagnosticados de ECF (14 mujeres y 14 hombres), sin tratamiento con HU y mayores de 6 años (media de edad 11 años). Las muestras fueron recibidas en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante los años 2019 y 2020 procedentes de diferentes regiones españolas.

A todos se les realizó un estudio hematimétrico con recuento de reticulocitos (Coulter LH750 Analyzer; Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) y morfología de los glóbulos rojos. Los niveles de HbA, y HbF fueron medidos por cromatografía líquida de intercambio iónico de alta resolución (HPLC-CE) (VARIANT $^{\rm TM}$; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU). Las hemoglobinas fueron estudiadas por electroforesis capilar de zona (EC) [Sebia Capillarys Flext (Sebia, Norcross, GA)] y HPLC-CE utilizando el programa corto para la β -talasemia de BioRad (Bio-Rad, Hercules, CA) según instrucciones del fabricante.

Tras el aislamiento de ADN genómico (Biorobot ® EZ1; Quiagen GmbH, Hilden, Alemania), el ADN fue cuantificado en un fluorímetro Invitrogen Qubit 4 (Thermo Scientific, Wilmington, DE, EE. UU). Se descartó la asociación con α talasemia mediante cribado de las mutaciones puntuales y deleciones de α -talasemia más comunes en el mundo (21 en total) mediante PCR multiplex seguida de hibridación inversa con el kit comercial Alpha-Globin StripAssay (ViennaLab Diagnostic GmbH, Viena, Austria) cuya sensibilidad clínica es > 90%.

La caracterización molecular de la HbS se realizó con el kit comercial β -Globin StripAssay MED (ViennaLab Diagnostic GmbH, Vienna, Austria) y su confirmación mediante secuenciación automática de Sanger del gen β -globina siguiendo el protocolo previamente descrito (11). Los haplotipos del clúster β se obtuvieron mediante amplificación y digestión con enzimas de restricción (PCR-RFLP) según el protocolo descrito por Rahimi et al. (12).

El genotipado de los SNPs localizados en el gen Gγ (rs7482144); en el gen BCL11A (rs4671393) y en la región intergénica HBS1L-MYB (rs9376092) se llevó a cabo por secuenciación automática de Sanger utilizando los *primers* que aparecen recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1.- Primers utilizados en el genotipado de los SNPs

los SNPs
Secuencia
Gγ-XmnI (rs7482144)
D: 5' AAC TGT TGC TTT ATA GGA TTT T 3'
R: 5' AGG AGC TTA TTG ATA ACC TCA GAC 3'
BCL11A (rs4671393)
D: 5' ATG GGA AGA GAC CCC AAA AC 3'
R: 5' CCT TCT GCT TCC TGT TCA CC 3'
HBS1L-MYB (rs9376092)

D: 5' GAT CAC CCA TCC ATT CAT CC 3'

R: 5' TCA CCT TCT GAT GTG AAG GAC T 3'

Donde D= Primer directo $(5 \rightarrow 3)$ y R= Primer reverso $(3 \rightarrow 5)$.

En el estudio descriptivo de los datos las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). En la comparación de los parámetros entre los grupos de estudio se evalúa la asociación mediante el test no paramétrico de Fisher debido a que los grupos tienen un pequeño tamaño muestral. Para todas las pruebas se acepta un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realiza mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics v.2°.

Todos los índices hematológicos y hallazgos clínicos fueron llevados a cabo con el consentimiento informado previo de los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

El valor medio de los datos hematológicos queda recogido en la tabla 2. Respecto a los valores de obtenidos del estudio de las hemoglobinas fueron: HbA2 [2,62 \pm 0,52%], HbF [14,95 \pm 9,13%] y HbS [81,86 \pm 8,46%].

Tabla 2 Datos hematológicos							
	Media ± DE	Valores de referencia					
RBC (x 10 ⁶ /mL)	3,11 ± 0,72	H: 4,52 – 5,90 M: 4,10 – 5,10					
Hb (g/dL)	8,78 ± 1,27	H: 13,5 - 17,0 M: 11,6-15,0					
HEMATOCRITO (%)	25,87 ± 4,11	H: 38,3 - 48,6 M: 36 - 45					
VCM (fL)	86,36 ± 12,06	80 - 100,1					
HCM (pg)	$29,24 \pm 4,72$	27 - 32					
CHCM (g/dL)	$33,93 \pm 1,40$	33,4 - 35,5					
ADE (%)	22,40 ± 4,06	<15,00					
RETICULOCITOS (%)	9,13 ± 3,60	0,5-2,5					

Los parámetros número de eritrocitos (RBC), hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) [25,87 \pm 4,11%] se encuentran disminuidos respecto a la normalidad. El ancho de distribución eritrocitario (ADE) y el recuento de reticulocitos estuvieron aumentados. El resto de magnitudes volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) mostraron valores dentro del rango de referencia.

Los haplotipos se han inferido en base a la presencia (+) o ausencia (-) de corte en los sitios polimórficos por enzimas de restricción específicas [5' ϵ -HincII; 5' $G\gamma$ -XmnI; $G\gamma$ IVSII-HicIII; $A\gamma$ IVSII-HicIII; $3'\psi\beta$ -HincII; β -AvaII]. En la población de estudio se han reportado los haplotipos africanos Benín (---++), Bantú (--+--+), Senegal (-++-++) y Camerún (--++++). El haplotipo mayoritario de la muestra ha sido Benín (70%), seguido de Bantú (15%), Senegal (11%) y Camerún (4%).

Los haplotipos con los valores de HbF más altos son Benín: $16,59 \pm 9,44\%$, y Senegal: $14,52 \pm 4,76\%$, mientras que el haplotipo Bantú tiene los valores de HbF más reducidos: $5,94 \pm 2,42\%$.

La frecuencia de los SNPs estudiados aparece en la tabla 3. Siendo los más frecuentes el estado homocigoto wild *type* para XmnI (rs7482144) y HBS1L-MYB (rs9376092) con un 88.9% y un 77.8% respectivamente.

La variación de la HbF asociada a los tres SNPs, en los tres genotipos posibles (homocigoto para el alelo *wild-type*, homocigoto para el alelo mutado y heterocigoto) se ilustra en la Figura 1.

Sólo para el SNPs HBS1L-MYB (rs9376092) se encontró asociación estadísticamente significativa en la población de estudio (p=0,002).

Tabla 3.- Frecuencia del genotipo de los SNPs en la población de estudio

	XmnI (rs7482144)			BCL11A (rs4671393)			HBS1L-MYB (rs9376092)		
	CC	СТ	TT	GG	GA	AA	CC	CA	AA
Frecuencia	24 (88,9%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	11 (40,7%)	5 (18,5%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	0 (0%)

Para XmnI (rs7482144): C es el alelo wild-type y T el alelo mutado. Para BCL11A (rs4671393): G es el alelo wild-type y A es el alelo mutado Para HBS1L-MYB (rs9376092): C es el alelo wild-type y A es el alelo mutado.

Tabla 4. Frecuencia del genotipo de los SNPs en los haplotipos Bantú, Benín y Senegal

	XmnI			BCL11A		H	HBS1L-MYB		HbF	HbF N°	Nº	
	(rs7482144) (rs4671393) (rs		rs9376092)		(%)	cromosomas	mutaciones			
	CC	СТ	TT	GG	GA	AA	CC	CA	AA			
	(-/-)	(+/-)	(+/+)	(-/-)	(+/-)	(+/+)	(-/-)	(+/-)	(+/+)			
BANTÚ	4	0	0	1	3	0	4	0	0 0	5,9	8	3
DANTU	(100%)	0	U	(25%)	(75%)	0	(100%)	U	Ü			(12,5%)
BENÍN	20	0	0	10	6	4	14	6	0	16,9	40	20*
DEININ	(100%)	0	0	(50%)	(30%)	(20%)	(70%)	(30%)	0	10,9	40	(16,7%)
SENEGAL	0	2 1	1	0	2	1	3	0 0	12	6	8*	
SENEGAL	0	(66,7%)	(33,3%)	0	(66,7%)	(33,3%)	(100%)	0	U	13	6	(44%)
Emagnamaia	24	2	1	11	11	5	21	6	0			
Frecuencia	(88,9%)	(7,4%)	(3,7%)	(40,7%)	(40,7%)	(18,4%)	(77,8%)	(22,8%)	0			
p-valor		<0,001			0,39			0,57				

En el haplotipo Bantú el estado homocigoto para el alelo wild-type de los tres SNPs es el mayoritario, representando un 37,5% de todos los genotipos posibles reportados. El 12,5% corresponde al estado heterocigoto y un 0% al estado homocigoto para el alelo mutado. El 12,5% de los alelos eran mutados.

Por ello, los bajos niveles de HbF de este haplotipo podrían deberse al reducido número SNPs que posee, y al hecho de que ninguno de ellos se encuentre en homocigosis para el alelo mutado que es el asociado con aumento de HbF

En el haplotipo Benín, caracterizado por valores de HbF y severidad intermedios, el 73,3% tiene el genotipo wild-type, el 20% de los genotipos posibles tienen, al menos, una copia del alelo mutado de los SNPs y el estado homocigoto para el alelo mutado de los tres SNPs sólo representa el 6,6% de todos los genotipos reportados. En conjunto el 16,7% de los alelos fueron mutados.

En el haplotipo Senegal, en el que el estado homocigoto para el alelo wild type de los tres SNPs representa el 33,3%, el heterocigoto el 44,4% y el estado homocigoto mutado el 22,22%. El 44% de los alelos para estos SNPs eran mutados.

^{*}Número de cromosomas mutados

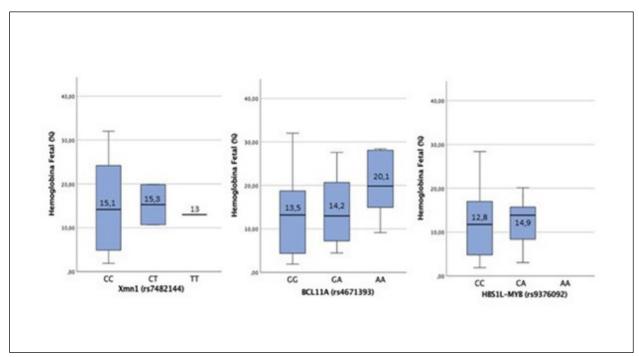


Figura 1. Para XmnI (rs7482144) no hubo asociación estadísticamente significativa (p=0,98). Para el genotipo wild-type CC la media \pm DE de HbF es [15,00 \pm 9,60%]; en los heterocigotos CT es [15,28 \pm 6,47%], mientras que en los homocigotos para el alelo mutado T es [13,00 \pm 0,00%].

La distribución de HbF entre los genotipos del SNP XmnI (rs7482144) muestra que los valores de HbF por debajo del 10% solo se encuentran en los homocigotos para el alelo wild-type (genotipo CC), aunque la HbF entre estos individuos tiene una distribución muy heterogénea. Cuando el alelo mutado T está presente, tanto en heterocigosis como en homocigosis, los niveles de HbF se concentran por encima del 10%.

Para BCL11A (rs4671393), en los homocigotos para el alelo wild-type G la media \pm DE de HbF fue de [13,5 \pm 9,76%]; en los heterocigotos GA [14,24 \pm 8,77%] y en los homocigotos para el alelo mutado A [20,09 \pm 8,36%]. Los valores medios de HbF entre los genotipos de este SNP tampoco mostraron asociación estadísticamente significativa (p=0,38). Los valores más altos de HbF entre los genotipos del SNP BCL11A (rs4671393) se reportan cuando el alelo mutado A está presente, tanto en heterocigosis GA, como en homocigosis AA, siendo bastante superiores en este último caso. En HBS1L-MYB (rs9376092) los homocigotos para el alelo wild-type C la media \pm DE de HbF fue [12,8 \pm 8,06%] y en los heterocigotos CA es [14,95 \pm 9,13%]. La relación de HbF entre los genotipos encontrados del SNP HBS1L-MYB (rs9376092) muestran asociación estadísticamente significativa en la población de estudio (p<0,05). No se ha encontrado ningún homocigoto para el alelo mutado.

La distribución de HbF entre los homocigotos para el alelo wild-type (genotipo CC) y los heterocigotos (genotipo CA), es diferente, siendo más elevados en esta última situación.

El número y frecuencia de SNPs de cada haplotipo se encuentra recogida en la tabla 4.

La distribución de los SNPs en BCL11A y HBS1L-MYB entre los distintos haplotipos no obtuvo resultados estadísticamente significativos; sin embargo, sí se alcanzó la asociación estadísticamente significativa con el SNP XmnI (rs7482144) (p<0,05).

La distribución de la HbF entre los SNPS en los haplotipos se ilustra en la Figura 2.

DISCUSIÓN

La ECF ha sido desde hace muchos años objeto de estudio por la sorprendente e inesperada heterogeneidad fenotípica de una enfermedad causada por una única mutación.

Varios factores se han relacionado con una mejoría de las complicaciones y gravedad de la enfermedad, siendo el principal y el más estudiado los niveles de HbF, los cuales también están sujetos a alta heterogeneidad, aunque existen otros como la herencia simultánea de α -talasemia o factores ambientales.

Durante la mayor parte del tiempo, la ECF ha estado restringida principalmente al África subsahariana, donde se producen cerca del 80% de los nacimientos cada año (5); sin embargo, actualmente se encuentra en la mayoría de los países debido, entre otras causas, a adopciones, migraciones por motivos económicos, políticos o conflictos bélicos, convirtiéndose en un problema de salud pública mundial (3,13).

La mayoría de los tratamientos se basan en intentar aumentar los niveles de HbF con el objetivo de conseguir un fenotipo más favorable, siendo la HU el principal fármaco utilizado. Aunque estos tratamientos son sólo paliativos y el único tratamiento

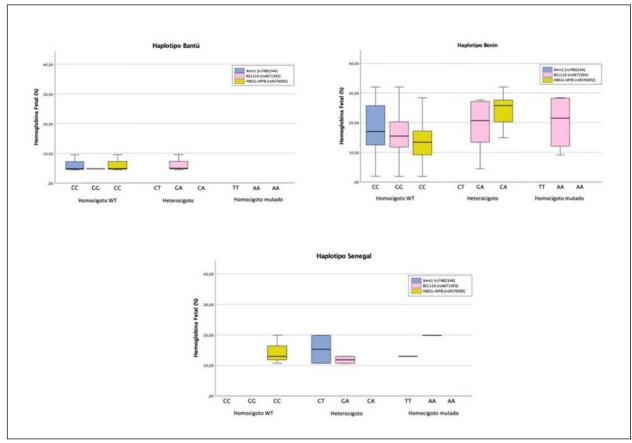


Figura 2. El haplotipo Bantú se caracteriza por presentar los polimorfismos XmnI (rs7482144) y HBS1L-MYB (rs9376092) en homocigocis para el alelo wild-type en el 100% de los casos, mientras que el polimorfismo BCL11A (rs4671393) se presentó mayoritariamente (75%) en heterocigocis. Los niveles de HbF no superan el 10%. En el haplotipo Benín, el estado homocigoto para el alelo wild-type es el mayoritario en los tres SNPs, representando el 100%, el 47,4% y el 68,4% de XmnI (rs7482144), BCL11A (rs4671393) y HBS1L-MYB (rs9376092), respectivamente. Sólo se reporta el estado homocigoto para el alelo mutado del SNP BCL11A (rs4671393). Los niveles de HbF son altamente heterogéneos.

El haplotipo Senegal sólo presenta el estado homocigoto para el alelo wild-type del SNP HBS1L-MYB (rs9376092). El estado heterocigoto se encuentra en el 66,7% de los casos tanto del SNP XmnI (rs7482144), como del BCL11A (rs4671393). El genotipo homocigoto para el alelo mutado de ambos SNPs representa el 33,3%. Los niveles de HbF se concentran en la franja del 10-20%.

curativo es el trasplante de precursores hematopoyéticos, desafortunadamente, la gran mayoría de los enfermos no pueden acceder a él debido a la escasez de donantes compatibles, bajas rentas y una sanidad inadecuada en los países con mayor incidencia, que suelen coincidir con países en vías de desarrollo (1).

Por ello existe un creciente interés por vislumbrar los factores genéticos responsables del aumento de los niveles de HbF y su variabilidad entre los pacientes e intentar manipularlos genética o farmacológicamente para conseguir un fenotipo menos grave de la enfermedad.

El objetivo de este estudio ha sido determinar si los haplotipos vinculados a mayores niveles de HbF y, por lo tanto a una enfermedad con menos complicaciones, presentan mayor número de SNPs descritos previamente como moduladores positivos de la síntesis de HbF. La presencia de estos SNPs podría explicar parcialmente la heterogeneidad de los niveles de HbF entre los haplotipos.

La HbF es un parámetro altamente variable entre individuos con ECF. En la cohorte de estudio los valores oscilan entre 1,9% y 32%. La mayor parte de esta variación (89%) está controlada por factores genéticos que se han ido identificando a lo largo de los últimos años, entre los que destacan los haplotipos del clúster β y SNPs en los tres QTLs estudiados (14).

En este estudio, el análisis de los haplotipos del clúster β ha mostrado 4 patrones diferentes, identificándose sólo haplotipos africanos, siendo el mayoritario el Benín, que el más frecuente en países próximos como Argelia o Túnez (15). De modo que los pacientes estudiados procedían o tenían ascendencia de países del África subsahariana. No se ha identificado ningún caso con el haplotipo Árabe-Indio, el cual se encuentra más restringido a la población saudí.

En la población de estudio, los individuos con el haplotipo Bantú presentaron los niveles de HbF más bajos, aproximadamente del 5%, mientras que los individuos con los niveles más altos fueron Benín y Senegal, alcanzando aproximadamente el 15%.

Los valores de HbF en los haplotipos Bantú y Senegal concuerdan con los niveles descritos en otras poblaciones, mientras que los valores de HbF en Benín varían ampliamente de unos individuos a otros (16, 17,18). No se pudo calcular la media de HbF del haplotipo Camerún ya que sólo estaba presente en un individuo (1,85%).

En nuestra población de estudio, probablemente debido al tamaño muestral, el impacto de los haplotipos del clúster β sobre los niveles de HbF no es estadísticamente significativo.

La distribución de la HbF entre los tres genotipos del SNP XmnI (rs7482144), aunque sugiere una tendencia hacia niveles superiores cuando el alelo mutado está presente, sin embargo no mostró significación estadística, dado que el alelo mutado fue identificado únicamente en dos individuos en heterocigosis (7.4%) y en uno (3,7%) en homocigosis, la mayoría de los individuos fueron homocigotos para el alelo wild-type (88,9%).

Estudios recientes parecen indicar que existen otros SNPs dentro del clúster de β -globina que se asocian de manera más significativa con la variación de HbF que el utilizado en este estudio (19).

En cuanto a los genotipos del SNP BCL11A (rs4671393) localizado en el intrón 2 del oncogén BCL11A, se reportó mayor variabilidad que en el caso anterior. El alelo mutado estuvo presente en 11 individuos (40,7%) de manera heterocigota y en 5 (18,4%) de manera homocigota. La alta frecuencia del alelo mutado en la muestra puede ser debida a que los individuos que la componen fueran africanos o de ascendencia africana, donde la frecuencia del alelo mutado es mucho mayor que en el resto de poblaciones.

Este SNP está asociado a mayores niveles de HbF, algunos estudios lo han descrito como el más influyente, se le atribuye el 13% de la variabilidad (19-21).

En nuestro estudio, los genotipos que contienen este alelo mutado presentan niveles medios de HbF superiores respecto a los homocigotos para el alelo wild-type. Existe un claro aumento de HbF en los homocigotos para el alelo mutado, donde el nivel medio de HbF es de más del 20%; sin embargo, debido al restringido tamaño muestral, no se ha podido establecer asociación estadísticamente significativa.

Del SNP HBS1L-MYB (rs9376092) sólo se han reportado dos genotipos de los tres posibles, no encontrándose ningún homocigoto para el alelo mutado. A pesar de este obstáculo, es la única variable que presenta asociación estadísticamente significativa con los niveles de HbF.

Este SNP también se asocia con la variación de HbF en cohortes de pacientes de otras poblaciones, así como en población sana (22). Está localizado en el bloque 2

de la región intergénica HBS1L-MYB, que es donde se ha reportado la asociación más fuerte con los niveles de HbF. Diversos estudios han concluido que existen otros SNPs (rs9399137 y rs9402686) dentro de este bloque que podrían estar más vinculados con esta variabilidad de HbF (7).

También existen otros SNPs en los loci clúster β -globina, BCL11A y HBS1L-MYB relacionados con la variación en los niveles de HbF; que podrían utilizarse en futuras investigaciones y comprobar si también se encuentran con mayor frecuencia en los haplotipos con mayores niveles de HbF.

La principal hipótesis del estudio era que los haplotipos con mayores niveles de HbF deberían tener mayor número de SNPs mutados.

En el haplotipo Bantú no se encontraron individuos que tuvieran dos copias del alelo mutado para ninguno de los tres SNPs. Por ello, los bajos niveles de HbF de este haplotipo podrían deberse al reducido número SNPs que posee y al hecho de que ninguno de ellos se encuentre en homocigosis para el alelo mutado que es el asociado con aumento de HbF.

En el haplotipo Benín, caracterizado por valores de HbF y severidad intermedios, el estado homocigoto para el alelo mutado de los tres SNPs en conjunto representa el 6,7% de todos los genotipos reportados. Mientras que el haplotipo Senegal es el que presenta mayor frecuencia relativa de SNPs en estado homocigoto para el alelo mutado (22,22%) de los genotipos reportados.

En base a los resultados obtenidos y acorde a la hipótesis del estudio, se observa una relación directa entre el número de SNPs homocigotos para el alelo mutado y los haplotipos con mayores niveles de HbF. Esta distribución de SNPs podría ser responsable del aumento de los niveles de HbF.

Aunque es cierto que sólo el SNP XmnI (rs7482144) alcanzó asociación estadísticamente significativa, este resultado probablemente se deba al pequeño tamaño de la muestra, por lo que sería necesario ampliar la muestra para extraer resultados más robustos y estadísticos.

Todos estos moduladores genéticos de los niveles de HbF y por lo tanto de la clínica y severidad de la ECF, se podrían utilizar como biomarcadores para estratificar a los pacientes en base a su capacidad de producir HbF, con el objetivo de un manejo clínico y farmacológico más personalizado de acuerdo al fenotipo esperado, además podría tener implicaciones en el consejo genético y en el diagnóstico prenatal de los pacientes.

Asimismo, los SNPs genéticos descritos pueden convertirse en potenciales dianas farmacológicas para desarrollar terapias novedosas que permitan aumentar el nivel de HbF en los individuos con un fenotipo más severo e intentar mejorar su desarrollo clínico. En esta línea se están desarrollado estrategias que utilizan *BCL11A* como diana genética ya que es un represor de la síntesis de cadenas γ-globina. Una

de ellas es el silenciamiento de este gen, se ha comprobado que, silenciándolo, se consigue aumentar la producción de HbF y se corrige el fenotipo de la enfermedad en modelos de ratones de ECF, sin afectar a la eritropoyesis o a la expresión de otros genes (23). Otras estrategias se basan en la interferencia con los *enhancers* de *BCL11A* mediante ingeniería genética, para disminuir su síntesis y potenciar así la producción de HbF (24).

Se estima que la carga global de la enfermedad aumentará en los próximos años, debido a la mejora del tratamiento y a la migración hacia países con rentas más altas que permiten una supervivencia aumentada de los pacientes (5). Estas estimaciones subrayan la importancia de encontrar y explotar dianas genéticas o farmacológicas que mejoren la calidad de vida y disminuyan la mortalidad de los pacientes con ECF.

La alta heterogeneidad de esta enfermedad, aún no totalmente explicada por los factores genéticos descritos, indican que aún habría genes adicionales involucrados en la producción de HbF por descubrir, por lo que en un futuro tendremos una mayor comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes a esta enfermedad y nuevos genes candidatos para estudio.

De cualquier manera, los avances que se están realizando permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes y cada día estamos más cerca de conseguir una terapia personalizada que se ajuste a las características propias de cada individuo.

CONCLUSIONES

Se confirma que aquellos pacientes que tienen mayor tasa de HbF presentan un fenotipo menos severo.

La presencia del alelo mutado de cada SNP se relaciona con una tendencia hacia el aumento de HbF.

Se ha encontrado una relación directa entre los haplotipos y el número de SNPs, reportándose que los haplotipos con niveles más elevados de HbF y con ello un fenotipo menos severo, presentaban mayor número de SNPs. De modo que los haplotipos Benín y Bantú asociados tradicionalmente con mal pronóstico son los que han mostrado un menor número de SNPs mutados.

Se requieren estudios más robustos con mayor número de pacientes para confirmar nuestros hallazgos, dado el escaso o nulo porcentaje de pacientes con los haplotipos Árabe-Indio o Camerún.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010;376(9757):2018-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X
- Epstein FH, Bunn HF. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 1997;337(11):762-769. doi: 10.1056/ NEJM199709113371107
- 3. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P, Jamison DT et al. Inherited Disorders of Hemoglobin. En: Disease Control Priorities in Developing Countries. 2° ed (2006) pp 663-680. Oxford University Press
- Rodríguez Romero WE, Sáenz Renauld GF, Chaves Villalobos MA. Hemoglobin S haplotypes: their epidemiologic, anthropologic and clinical importance]. Rev Panam Salud Publica. 1998;3(1):1-8. doi: 10.1590/ s1020-49891998000100001. PMID: 9503956.
- Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: Modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. PLoS Med. 2013;10:e1001484
- Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:273-279. doi: 10.1182/ asheducation-2011.1.273. PMID: 22160045
- Driss A, Asare KO, Hibbert JM, Gee BE, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. Genomics Insights. 2009; 2009(2):23-48.
- Timofeev N, Sebastiani P, Hartley SH, Baldwin CT, Steinberg MH. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia: A Genome-Wide Association Study of the Response to Hydroxyurea. Blood 2008; 112 (11): 2471. doi: https://doi.org/10.1182/blood. V112.11.2471.2471
- McDade J, Flanagan JM, Mortier N, et al. Genetic Predictors of Hydroxyurea Response in Children with Sickle Cell Disease. Blood 2009; 114 (22):820. doi:10.1182/blood.V114.22.820.820
- Thein SL, Menzel S, Lathrop M, Garner C. Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications. Hum Mol Genet. 2009;18(R2):R216-23. doi: 10.1093/hmg/ddp401.
- 11. Torrejón MJ, Ortíz-Cabrera NV, M Nieto J, et al. Hb Moncloa: A new variant of haemoglobin that interferes in the quantification of Hb A1c. Clin Biochem. 2017;50(9):521-524. doi: 10.1016/j
- Rahimi Z, Karimi M, Haghshenass M, Merat A. Beta-globin gene cluster haplotypes in sickle cell patients from southwest Iran. Am J Hematol. 2003; 74(3):156-160. doi: 10.1002/ajh.10422. PMID: 14587041
- 13. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79 (8):704-712.
- 14. Menzel S, Garner C, Gut I, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. Nat Genet. 2007, 39(10):1197-1199. doi: 10.1038/ng2108.67159.

- Al-Saqladi AW, Brabin BJ, Bin-Gadeem HA, Kanhai WA, Phylipsen M, Harteveld CL. Betaglobin gene cluster haplotypes in Yemeni children with sickle cell disease. Acta Haematol. 2010;123(3):182-185. doi: 10.1159/000294965.
- 16. Fong C, Barreto G. Presence of Non-African Haplotypes Increase Genetic Diversity in Sickle Cell Anemia Patients in Colombia. Acta Biol. Colomb, 2018; 23(3): 253-262. oi.org/10.15446/ abc.v23n3.67245
- 17. Labie D, Pagnier J, Lapoumeroulie C, Rouabhi F, et al. Common haplotype dependency of high G gamma-globin gene expression and high Hb F levels in beta-thalassemia and sickle cell anemia patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985; 82(7): 2111-2114. doi: 10.1073/pnas.82.7.2111.
- Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2011;118(1): 19-27. doi: 10.1182/ blood-2011-03-325258.
- 19. Galarneau G, Palmer CD, Sankaran VG, Orkin SH, Hirschhorn JN, Lettre G. Fine-mapping at three loci known to affect fetal hemoglobin levels explains additional genetic variation. Nat Genet. 2010;42(12): 1049-1051. doi: 10.1038/ng.707.
- 20. Uda M, Galanello R, Sanna S, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(5): 1620-1625. doi: 10.1073/pnas.0711566105.
- Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MA, et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(33): 11869-11874. doi: 10.1073/pnas.0804799105. 5
- 22. Creary LE, Ulug P, Menzel S, et al. Genetic variation on chromosome 6 influences F cell levels in healthy individuals of African descent and HbF levels in sickle cell patients. PLoS One. 2009;4(1):e4218. doi: 10.1371/journal.pone.0004218
- 23. Xu J, Peng C, Sankaran VG, et al. Correction of sickle cell disease in adult mice by interference with fetal hemoglobin silencing. Science. 2011;334(6058): 993-996. doi: 10.1126/science.1211053
- 24. Bauer DE, Kamran SC, Lessard S, et al. An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. Science. 2013;342(6155): 253-257. doi: 10.1126/science.1242088

Si desea citar nuestro artículo:

Ropero P, Peral M, Sánchez-Martínez LJ, Rochas S, Gómez-Álvarez M, Nieto JM, González FA, Villegas A, Benavente C. Fenotipo de la enfermedad de células falciforme. Relación de los haplotipos y los polimorfismos en el clúster β, BCL11A y HBS1L-MYB. estudio piloto. An RANM. 2022;139(03): 285–293. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev09

na de lectura en la KANIV

REVISIÓN

EL BIENESTAR DEL CIRUJANO GINECOLÓGICO MEJORA CON LA CIRUGÍA ASISTIDA POR ROBOT

THE WELL-BEING OF THE GYNECOLOGICAL SURGEON IMPROVES WITH THE ROBOT-ASSISTED SURGERY

Pluvio J. Coronado Martín¹; Myriam Gracia²; Mar Ramirez Mena¹; Mónica Bellón del Amo¹; Javier García-Santos¹; María Fasero Laiz³

- 1. Instituto de Salud de la Mujer. Hospital Clinico San Carlos Madrid. IdISSC. Universidad Complutense de Madrid.
- 2. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital La Paz. Madrid
- 3. Clínica Corofas Menopause. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

Palabras clave:

Cirugía robótica; Laparoscopia; Ginecología; Ergonomía; Satisfacción; Cirugía mínimamente invasiva.

Keywords:

Robotic surgery; Laparoscopy; Gynecology; Ergonomy; Satisfaction; Minimally invasive surgery.

Resumen

Objetivos: Demostrar que la cirugía robótica beneficia la ergonomía del cirujano y su ayudante en comparación con la laparoscopia convencional mediante una encuesta de ergonomía y satisfacción.

Métodos: Estudio observacional transversal de las cirugías ginecológicas consecutivas, que implicaban al menos una histerectomía, realizadas con asistencia robótica (Sistema Da Vinci) o con laparoscopia convencional en el Hospital Clínico San Carlos durante los años 2008 y 2021. Se administró al terminar la cirugía robótica o laparoscopia un cuestionario al cirujano principal y al asistente con el fin de conocer sus impresiones subjetivas respecto al confort, ergonomía y satisfacción. Las respuestas se recogieron mediante una escala visual analógica que puntuaba del 1 (peor condición) al 10 (mejor condición). Se realizó la comparación de las variables usando el test t de Student o el test de Mann-Whitney U test para muestras independientes. La significación se consideró con un valor de p<0.05.

Resultados: En 384 de un total de 451 (85.1%) procedimientos se obtuvo una respuesta completa al cuestionario (242 robóticas y 142 laparoscópicas). A igualdad de dificultad percibida por el cirujano principal, la cirugía robótica fue valorada como menos cansada, con más confort y con menor dolor de miembros y espalda que la laparoscópica (p<0.001). El cirujano considero que la visión 3D, la articulación del instrumento y la ergonomía que ofrece la robótica eran relevantes, así como que la robótica era un avance frente a la laparoscopia y la cirugía abierta independientemente del nivel de experiencia o de la complejidad del procedimiento. En relación con el cirujano ayudante no se encontraron diferencias en entre la cirugía robótica y la laparoscópica, salvo cuando el ayudante era senior que encontraba en la robótica mejor grado de confort y menor dolor de miembros (p<0.05)

Conclusiones: La cirugía robótica tiene claras ventajas para el cirujano, ya que aumenta el grado de satisfacción y confort, disminuyendo el cansancio y las molestias por la posición en comparación con la laparoscopia convencional y es independiente de la experiencia del cirujano y la complejidad de la intervención.

Abstract

Objectives: To demonstrate that robotic surgery benefits the ergonomics of the surgeon and his assistant compared to conventional laparoscopy through an ergonomics and satisfaction survey.

Methods: Cross-sectional observational study of consecutive gynecological surgeries, which involve at least one hysterectomy, performed with robotic assistance (Da Vinci System) or with conventional laparoscopy at the Hospital Clínico San Carlos during the years 2008 and 2021. A questionnaire was administered to the main surgeon and the assistant in order to know their subjective impressions regarding comfort, ergonomics, and satisfaction with the da Vinci robotic system or laparoscopy. The responses were collected using a visual analog scale that scored from 1 (worst condition) to 10 (best condition). The comparison of the variables was made using the Student's t test or the Mann-Whitney U test for independent samples. Significance was considered with a value of p<0.05.

Results: A complete response to the questionnaire was obtained in 384 out of 451 cases (242 robotic and 142 laparoscopic). With equal difficulty perceived by

Autor para la correspondencia

the main surgeon, robotic surgery was rated as less tiring, more comfortable, and with less limb and back pain than laparoscopic surgery (p<0.001). The surgeon considered that the 3D vision, the articulation of the instrument and the ergonomics offered by robotics were relevant, as well as that robotics, was an advance over laparoscopy and open surgery regardless of the level of experience or the complexity of the procedure. No differences were found between robotic and laparoscopic surgery in the assistant assessment, except when the assistant was a senior surgeon, who found a better degree of comfort and less limb pain in the robotic approach (p<0.05).

Conclusions: Robotic surgery has clear advantages for the surgeon, since it increases the degree of satisfaction and comfort, reducing fatigue and discomfort due to the position compared to conventional laparoscopy regardless surgeon's experience and complexity of the intervention.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 90% de los ginecólogos que realizan cirugía mínimamente invasiva experimentan dolor o molestias físicas en algún momento durante el acto quirúrgico. Entre un 10-30% de los ginecólogos requieren tratamiento para el dolor o han tenido que limitar su actividad quirúrgica en alguna ocasión (1).

Las lesiones musculoesqueléticas se presentan la mayoría asociadas a la práctica de la cirugía laparoscópica con tasas entre el 73% y el 100%, seguida de la cirugía laparotómica entre el 66% y el 94%, la cirugía vaginal entre el 54% y el 87% y la cirugía robótica entre el 23% y el 80% (2).

Una de las principales ventajas de la cirugía robótica es la mejora de la ergonomía. La ergonomía se define como la optimización del entorno físico para mejorar el rendimiento laboral (3).

El sistema quirúrgico da Vinci consta de 3 elementos principales: la consola del cirujano, el carro del paciente y la torre de visión. Pero a pesar de que la consola del cirujano se puede adaptar a las características físicas del cirujano, hasta un 25% continúan adoptando posturas que ponen en riesgo la ergonomía y derivan en dolor y riesgo de lesiones (4).

La mayoría de los estudios ponen de manifiesto que la cirugía robótica es físicamente menos demandante que la laparoscopia en la sutura y práctica de nudos. Así como la mayoría de los autores reportan incidencias más bajas en cuanto a las molestias físicas relacionadas con la cirugía robótica comparada con la laparoscopia o la cirugía abierta (5,6,7). Pero a pesar de estos datos favorables, los cirujanos ginecológicos deberían aprovechar la oportunidad que ofrece la consola del sistema robótico da Vinci para adaptarla a sus características físicas y de esta forma optimizar al máximo la postura para minimizar las molestias musculoesqueléticas. Siendo importante incluir estos aspectos en la formación de los cirujanos que se inician en cirugía asistida por robot (8).

Mientras los resultados clínicos pueden ser objetivamente cuantificados, la ergonomía del cirujano sigue siendo una entidad difícil de comparar. El objetivo de nuestro estudio es demostrar que la cirugía robótica beneficia la ergonomía y satisfacción del cirujano y su ayudante en comparación con la laparoscopia convencional. Para ello se ha diseñado una encuesta "ad hoc" que ambos rellenaban al finalizar cada intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal de los casos consecutivos intervenidos con asistencia del sistema robótico quirúrgico da Vinci o con laparoscopia convencional por el mismo equipo quirúrgico en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España entre febrero de 2012 y diciembre de 2021.

Al finalizar la intervención, se administró al cirujano principal y al asistente un cuestionario elaborado "ad hoc" para este estudio con el fin de conocer sus impresiones subjetivas respecto al confort, ergonomía y satisfacción con el sistema robótico da Vinci o la laparoscopia. El cuestionario constaba de 2 partes: una relacionada con la dificultad, el grado de confort y molestias durante el procedimiento quirúrgico y otra que medía la satisfacción concreta cuando se utilizaba el sistema robótico en relación con otras vías de abordaje quirúrgico. Las respuestas se recogían en una escala visual analógica que puntuaba del 1 al 10, donde 1 indicaba el más bajo valor y el 10 el valor más alto posible relacionado con la pregunta.

El sistema robótico da Vinci estándar fue adquirido en 2007 y se utilizó hasta su cambio en el marzo de 2015 por el último modelo da Vinci Xi. Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo equipo compuesto por cuatro cirujanos experimentados en abordajes robóticos y laparoscópicos (cirujanos senior, con más de 50 intervenciones) y cuatro cirujanos con menos experiencia (cirujanos junior, con menos de

50 intervenciones o en su inicio robótico). El número de cirujanos durante las cirugías fue de 2 (ocasional 3 con asistencia de un residente) en la cirugía robótica y 3 cirujanos en la laparoscópica convencional, siendo al menos uno de ellos residente con misión de llevar la cámara. La combinación de cirujanos siempre incluía al menos un cirujano senior en cualquier vía.

El abordaje quirúrgico (robótico o laparoscópico) fue seleccionado dependiendo de la disponibilidad del sistema quirúrgico robótico (una vez por semana) y no de acuerdo con las características de los pacientes, ni cirujanos. En general, ante la presencia de casos simultáneos se eligió el sistema robótico en los casos más complejos.

Se incluyeron en el estudio los casos de patología ginecológica maligna o benigna que implicaban la realización de al menos una histerectomía (con o sin anexectomía), la cual podría estar asociada o no a la realización de otros procedimientos como linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica u omentectomía. Todas las pacientes intervenidas tuvieron indicación de cirugía mínimamente invasiva y firmaron un consentimiento informado.

Se categorizó la complejidad quirúrgica según el tipo de cirugía. Se consideró complejidad baja si el procedimiento implicaba solo una histerectomía con o sin resección de anejos; moderada si la histerectomía se acompañaba de linfadenectomía pélvica; o alta si se asociaba una linfadenectomía paraaórtica o se trataba de una histerectomía radical (tipo B o C de Querleu Moreau)

Todos los procedimientos se realizaron en posición de litotomía. No se usó movilizador uterino en ningún caso. El acceso a la cavidad abdominal se realizó con trocar periumbilical de Hasson. La presión del neumoperitoneo fue aproximadamente 10-12 mm Hg. Para introducir los trocares accesorios, los pacientes se colocaron en la posición de Trendelenburg. Se usaron de forma sistemática 4 puertos de trabajo en semiarco, de 8 mm en el caso de cirugía robótica y de 5 mm en el caso de laparoscopia. En caso de realizar una linfadenectomía paraaórtica se usaron 2 trócares más, uno de 10-12 mm para la óptica suprapúbico (en el modelo Xi se usó un trocar robótico de 8 mm) y un tocar auxiliar de 5 mm en el lado derecho. Se realizó una omentectomía cuando estaba indicado según las guías locales e internacionales. El cierre del manguito vaginal se realizó de forma robótica o laparoscópica con suturas continuas. En los primeros años las suturas fueron de Vicryl 2.0 y desde el 2019 con V-Lock o Stratafix 2/0 o 3/0.

El tiempo operatorio piel con piel fue obtenido contando los minutos desde la incisión en la piel hasta su cierre.

El estudio fue aprobado el 8 de febrero de 2012 por el comité ético local del centro con el código C.P. ROBOCOG - C.I. 12/035-E.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan con sus frecuencias y porcentajes relativos y su relación entre ellas y la vía de abordaje (robótica vs. laparoscópica) se analizó mediante el test de la Chi2 o la prueba exacta de Fisher en caso de que más del 25% de los esperados fueron menos de 5. Las variables cualitativas se expresan con sus medias y desviaciones estándar. Para comparar la vía de abordaje con las variables cualitativas se utilizó la prueba t de Student la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, dependiendo de la distribución paramétrica o no de la variable continua. Para todas las pruebas, un valor p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el software estadístico IBM SPSS versión 25.0.

RESUTADOS

Se analizaron un total de 608 cirugías mínimamente invasivas (robóticas o laparoscópicas). Se seleccionaron 451 casos que presentaban histerectomía y en 384 casos (85.1%) se obtuvo completo el cuestionario (242 robóticas y 142 laparoscópicas)

En la tabla 1 se muestra la descripción de la serie. La cirugía robótica se realizó en mujeres más obesas (p=0.036) y con más comorbilidades (p=0.023). Se realizó robótica con más frecuencia en procesos malignos (estadificación y tratamiento de tumores de cérvix, endometrio y ovario), lo que implicó la mayor realización de procedimientos complejos; concretamente con cirugía robótica se realizaron más histerectomías radicales y más histerectomías asociadas a linfadenectomías pélvicas y paraaórticas (p<0.001). Esto refleja un tiempo de cirugía ligeramente superior en los procedimientos robóticos que en los laparoscópicos (diferencia de medias de 13 minutos no significativa). Por otro lado, los procedimientos robóticos se realizaron más frecuentemente por cirujanos senior y los laparoscópicos por junior (p=0.009).

En las tablas 2 y 3 se exponen los resultados de la encuesta realizada a los cirujanos tras finalizar la intervención. A igualdad de dificultad percibida por el cirujano principal, la cirugía robótica fue valorada como menos cansada, con más confort y con menor dolor de miembros y espalda que la laparoscópica (p<0.001). Estos resultados fueron más sutiles en el cirujano ayudante donde la reducción del dolor de piernas fue la variable más diferencial respecto a la laparoscopia (p=0.026) (tabla 2). Cuando se estratificó por la experiencia del cirujano y la complejidad de la intervención se encontraron las mismas diferencias entre la vía robótica y la laparoscópica (tabla 3). Respecto al cansancio percibido, los cirujanos junior no presentaron diferencias significativas respecto al cansancio percibido entre ambas vías, y lo cirujanos senior encontraron menor dificultad percibida

Tabla 1.- Descripción de la serie según vía de abordaje. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar o frecuencias (porcentajes relativos)

Variable	Total N=384	Robótica N=242	Laparoscopia N=142	Valor de p
Edad (años)	59.6 ± 13.1	60.6 ± 13.0	57.7 ± 13.2	0.246
IMC (kg/m²)	27.8 ± 6.2	28.3 ± 6.7	26.9 ± 5.1	0.036
Cirugía abierta previa				
• No	240 (62.5)	150 (62.0)	90 (63.4)	0.785
• Si	144 (38.0)	92 (38.0)	52 (36.6)	
Tipo Patología¹				
• Benigna	36 (9.4)	9 (3.7)	27 (19.0)	< 0.001
• Maligna	347 (90.6)	232 (96.3)	115 (81.0)	
ASA score				
• 1-2	312 (81.5)	190 (78.8)	122 (85.9)	0.085
• 3-4	71 (18.5)	51 (21.2)	20 (14.1)	
Comorbilidades ²				
• No	150 (39.1)	84 (34.7)	66 (46.5)	0.023
• Si	234 (60.9)	158 (65.3)	76 (53.5)	
Tipo de procedimiento				
• HT +/- DA	208 (54.2)	103 (42.6)	105 (73.9)	
• HT + Linfa pélvica	95 (24.7)	74 (30.6)	21 (14.8)	< 0.001
• HT radical	32 (8.3)	27 (11.2)	5 (3.5)	
• HT + Linfa pel-para	49 (12.8)	38 (15.7)	11 (7.7)	
Complejidad				
• Baja	208 (54.2)	103 (42.6)	105 (73.9)	< 0.001
• Media	95 (24.7)	74 (30.6)	21 (14.8)	< 0.001
• Alta	81 (21.1)	65 (26.9)	16 (11.3)	
Experiencia del cirujano				
• Junior	77 (20.2)	39 (16.1)	38 (27.3)	0.009
• Senior	304 (79.8)	203 (83.9)	101 (72.7)	
Tiempo de piel a piel (min)	163.9 ± 66.5	168.8 ± 66.6	155.5 ± 65.6	0.058

^{1.} Patología benigna corresponde a endometriosis, hiperplasias endometriales y neoplasia cervical intraepitelial. Patología maligna corresponde a neoplasias de cérvix, endometrio y ovario

ASA: American Society of Anesthesiologists score. HT: histerectomía. DA: doble anexectomía. Linfa: linfadenectomía. Pel-para: pélvica y paraaórtica.

^{2.} Comorbilidades implican diabetes enfermedades cardiovasculáres, pulmonares, hepáticas, renales o tumores malignos previos

Tabla 2.- Resultados de la satisfacción y ergonomía del cirujano principal y ayudante durante las cirugía robótica o laparoscópica. Se usó una escala Likert-type con valores del 1 al 10, donde 1 corresponde al valor más bajo y 10 al valor más alto de cada cuestión.

Variable	Robótica N=242	Laparoscopia N=142	Valor de p
CIRUJANO PRINCIPAL			
Dificultad percibida	6.1 ± 1.8	5.9 ± 1.8	0.359
Cansancio percibido	3.9 ± 1.9	5.2 ± 1.9	<0.001
Grado de confort	8.3 ± 1.7	6.4 ± 1.8	<0.001
Dolor de miembros	1.8 ± 1.3	4.2 ± 1.9	<0.001
Dolor de espalda	2.1 ± 1.3	4.1 ± 2.0	<0.001
AYUDANTE			
Cansancio percibido	4.7 ± 2.2	4.8 ± 2.1	0.224
Grado de confort	6.9 ±2.1	6.5 ± 1.8	0.057
Dolor de miembros	3.7 ± 2.4	4.2 ± 2.1	0.026
Dolor de espalda	4.2 ± 2.6	4.4 ± 2.4	0.501

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

Tabla 3.- Resultados de la satisfacción y ergonomía del cirujano principal y ayudante durante las cirugía robótica o laparoscópica estratificado por tipo de cirujano y complejidad de la intervención. Se usó una escala Likert-type con valores del 1 al 10, donde 1 corresponde al valor más bajo y 10 el más alto de cada cuestión.

	CIRUJANO	RUJANO				COMPLEJIDAD			
Variable	Junior		Senior		Ваја		Moderada-alta		
	Robótica	LPS	Robótica	LPS	Robótica	LPS	Robótica	LPS	
	N=39	N=38	N=203	N=101	N=103	N=105	N=139	N=37	
CIRUJANO PRINCIPAL									
Dificultad percibida	5.5 ± 1.6	5.5 ± 1.7	6.2 ± 1.9	6.1 ± 1.8	5.7 ± 1.9	5.6 ± 1.8	6.4 ± 1.7*	7.0 ± 1.4	
Cansancio percibido	4.5 ± 1.5	4.9 ± 1.6	3.8 ± 1.9***	5.3 ± 2.0	3.7 ± 1.9***	4.8 ± 1.9	4.1 ± 1.9***	6.4 ± 1.6	
Grado de confort	7.3 ± 1.5**	6.1 ± 1.9	8.4 ± 1.7***	6.4 ± 1.9	7.9 ± 2.1***	6.6 ± 1.8	8.5 ± 1.3***	6.0 ± 1.9	
Dolor de miembros	2.8 ± 1.5***	4.2 ± 1.9	1.6 ± 1.1***	4.2 ± 1.9	2.0 ± 1.3***	3.9 ± 1.8	1.6 ± 1.1***	5.0 ± 1.9	
Dolor de espalda	2.8 ± 1.6***	4.5 ± 2.1	2.0 ± 1.3***	3.9 ± 2.0	2.1 ± 1.4***	3.8 ± 1.8	2.1 ± 1.3***	4.9 ± 1.9	
AYUDANTE									
Cansancio percibido	4.0 ± 1.8	4.1 ± 1.7	4.8 ± 2.3	5.2 ± 2.2	4.3 ± 2.0	4.4 ± 2.0	6.8 ± 2.2	5.7 ± 1.7	
Grado de confort	7.1 ±2.3	6.9 ± 1.9	6.8 ± 2.1*	6.3 ± 1.8	6.8 ± 2.1	6.7 ± 1.8	3.8 ± 2.5	5.4 ± 2.2	
Dolor de miembros	3.0 ± 1.8	3.2 ± 2.3	3.8 ± 2.4*	4.4 ± 2.2	3.5± 2.2	3.8 ± 2.2	3.8 ± 2.5	5.4 ±2.2	
Dolor de espalda	3.2 ± 2.3	3.6 ± 1.9	4.4 ± 2.6	4.6 ± 2.5	3.8 ± 2.4	3.8 ± 2.3	4.4 ± 2.6	5.7 ± 2.3	

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. * p< 0.05; **p < 0.01; *** p< 0.001

LPS: laparoscopia

en las intervenciones robóticas de moderadaalta complejidad (p<0.05). Respecto al cirujano ayudante, no se encontraron diferencias entre las vías de bordaje, pero si cuando el ayudante era senior respecto al confort y el dolor de miembros (p<0.05). En la figura 1 se expone la puntuación media del cansancio percibido por el cirujano principal según el año de análisis. Se observa como el cansancio en la vía robótica es estable en el tiempo mientras que la en la laparoscopia el cansancio va remitiendo con la experiencia. vías. Cuando se preguntó si la ayudantía en la cirugía robótica era mejor, lo cirujanos junior la vieron menos relevante frente a la laparoscopia que los seniors (p<0.05) y menos relevante que la abierta en procedimientos de baja complejidad (p<0.05).

Por otro lado, no es un problema para el ayudante el que el cirujano esté fuera del campo operatorio en global ni estratificando por experiencia del cirujano ni complejidad del procedimiento.

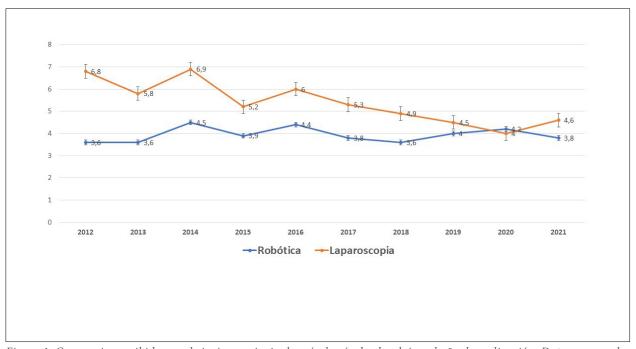


Figura 1. Cansancio percibido por el cirujano principal según la vía de abordaje y el año de realización. Datos expresados en medias y barras de error típico.

En la tabla 4 se muestra la prueba de satisfacción en la cirugía robótica. Tanto en general, como estratificando por la experiencia del cirujano y la complejidad de la cirugía, la satisfacción con la cirugía robótica fue muy alta en cirujano y ayudante. La puntuación para elegir el sistema robótico para la cirugía se estaba realizando fue de 9 puntos sobre 10. Las puntuaciones fueron algo menores en los cirujanos junior y en las cirugías de baja complejidad. El cirujano considero que la visión 3D, la articulación del instrumento y la ergonomía que ofrece la robótica era relevantes, así como que la robótica era un avance frente a la laparoscopia y la cirugía abierta independientemente del nivel de experiencia o de la complejidad del procedimiento. Por otro lado, la ausencia de tacto del robot no supuso un problema (puntuación < 4) salvo para los cirujanos junior que puntuaron este problema con 5 puntos (p<0.001).

Los ayudantes en la cirugía robótica consideraron que el robot es elegible a la hora de ayudar, tanto comparado con la cirugía laparoscópica como abierta y que es un avance frente a ambas

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los resultados sobre ergonomía y cirugía robótica publicados en la literatura; aunque, tanto los cuestionarios, como algunos de los ítems analizados son diferentes a los llevados a cabo por nuestros cirujanos, por lo que resulta complicado realizar comparaciones objetivas. Uno de los mayores estudios publicados incluyo a 1215 cirujanos de diferentes especialidades y demostró, al igual que en nuestra serie, que a la cirugía robótica se asociaba con menor probabilidad de molestias físicas en comparación con la laparoscopia y la laparotomía (8.3% vs. 55.4% vs. 36.3%, respectivamente; p<0.001). Sin embargo, la cirugía robótica se asoció con mayor prevalencia de dolor ocular o síntomas en los dedos, principalmente el dedo pulgar (9).

En otros estudios centrados en cirugía ginecológica, la cirugía mínimamente invasiva parece estar asociada a mayor tensión por parte de los cirujanos que los procedimientos de otras especialidades

Tabla 4.- Impresión del cirujano principal y del ayudante respecto a la cirugía robótica en patología ginecológica. Se usó una escala Likert-type con valores del 1 al 10, donde 1 corresponde al valor más bajo y 10 el más alto de cada cuestión.

		Cirujano		Complejidad	
Variable	Global N=242	Junior N=39	Senior N=203	Baja N=103	Moderada- alta N=139
CIRUJANO PRINCIPAL					
Es elegible el robot para operar	9.8 ± 1.2	9.7 ± 0.6	9.8 ± 1.2	9.8 ± 0.7	9.8 ± 1.4
Visión 3D es una ventaja	9.9 ± 0.5	9.4 ± 0.8	9.9 ± 0.4	9.8 ± 0.6	9.9 ± 0.3
Movilidad de pinza es ventajosa	9.8 ± 0.5	9.3 ± 0.7	9.9 ± 0.4	9.8 ± 0.7	9.9 ± 0.4
Ergonomía robótica	9.5 ± 1.1	9.1 ± 0.8	9.5 ± 1.1	9.0 ± 1.5	9.8 ± 0.6
Robot es avance frente LPS	9.7 ± 0.9	9.1 ± 0.9	9.7 ± 0.9	9.6 ± 0.9	9.7 ± 0.9
Robot es avance frente abierta	9.2 ± 1.5	9.0 ± 1.0	9.3 ± 1.5	9.2 ± 1.6	9.2 ± 1.4
Ausencia tacto como problema	3.7 ± 2.1	5.4 ± 2.7***	3.5 ± 1.9	3.7 ± 2.4	3.6 ± 1.9
AYUDANTE					
Es elegible el robot para ayudar	9.1 ± 1.6	8.7 ± 2.1	9.1 ± 1.6	8.9 ± 1.9	9.2 ± 1.4
Ayudar frente a la LPS	8.1 ± 2.2	7.4 ± 2.8*	8.1 ± 2.1	7.7 ± 2.4	8.3 ± 2.0
Ayudar frente a la abierta	7.8 ± 2.4	7.4 ± 2.4	7.9 ± 2.4	$7.5 \pm 2.5^*$	8.1 ± 2.2
Robot es un avance frente LPS	9.4 ± 2.6	9.1 ± 1.4	9.4 ± 2.7	9.6 ± 3.6	9.2 ± 1.4
Robot es avance frente abierta	9.5 ± 1.2	9.1 ± 1.2	9.5 ± 1.1	9.2 ± 1.6	9.7 ± 0.5
Es una desventaja el cirujano fuera	2.7 ± 2.3	2.6 ± 2.1	2.7 ± 2.3	2.7 ± 2.3	2.6 ± 2.3

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. * p< 0.05; *** p<0.001 LPS: laparoscopia

(10). Un estudio realizado en 350 ginecólogos de la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO), revelaba que la prevalencia de síntomas físicos fue superior en la robótica (72%), seguido de laparoscopia (57%) y laparotomía (49%). De los síntomas descritos, la rigidez (p=0.037) y la fatiga (p=0.012) fueron los más frecuentes. En el análisis multivalente la cirugía robótica y el sexo femenino fueron predictores significativos de síntomas físicos (11). En el estudio de Craven et al., se concluyó que la tensión y rigidez en la robótica son importantes y destacan la importancia de la formación en ergonomía (12). En nuestro estudio, sin embargo, el cansancio y la fatiga percibidos por el cirujano fueron significativamente menores en el grupo de cirugía robótica, aunque al estratificar por la experiencia del mismo, solo los cirujanos senior presentaron diferencias significativas respecto al cansancio percibido entre ambas vías.

Algunos estudios han comparado ambas vías con herramientas de medida objetiva, midiendo los tiempos de sutura o evaluando mediante electromiografía la fuerza de contracción del músculo. Obteniendo, como sería lógico pensar, tiempos de anudado y sutura más cortos en robótica comparada con la laparoscopia (p<0.001) (13). En los músculos bíceps y deltoides se obtuvieron valores más elevados de contracciones al realizar la sutura laparoscópica (p=0.019); por el contrario, las contracciones del trapecio fuero significativamente superiores en la cirugía robótica mientras se utilizaban los instrumentos de corte (p=0.018) (14). El aumento de la tensión en determinados grupos musculares en robótica se ha atribuido a una flexión prolongada del cuello durante el uso de la consola o en el caso de los dedos o el pulgar, se piensa que puede ser por un incumplimiento de las recomendaciones de posicionamiento³. En nuestra serie, el dolor de miembros y de espalda se redujo de forma significativa cuando los cirujanos realizaban cirugía asistida por robot, observando lo mismo al estratificar por experiencia o dificultad de la cirugía. En el cirujano ayudante, solo el dolor de miembros se vio reducido de forma significativa en el grupo de robótica, siendo similar el dolor de espalda en ambas vías de abordaje.

Con respecto a las características del robot, los cirujanos de nuestro estudio consideraron que la visión 3D, los instrumentos articulados y la mejora de la ergonomía eran los factores más relevantes para elegir la cirugía robótica por encima de la laparoscopia o la cirugía laparotómica, sin influir en este hecho el grado de experiencia o la dificultad del procedimiento quirúrgico.

Conviene destacar también, que la ausencia de tacto no supuso un inconveniente para los cirujanos seniors, pero si, para los cirujanos junior; lo cuales consideraron la falta de sensibilidad háptica un problema significativo de la cirugía robótica en comparación con la laparoscopia.

Otra de las características de la cirugía robótica, que para muchos podría suponer un problema o inconveniente, es que el cirujano esté fuera del campo quirúrgico. Sin embargo, los datos de nuestras encuestas reflejaron que para el ayudante no es un problema que el cirujano se encuentre fuera del campo quirúrgico, ni siquiera en las cirugías de mayor complejidad.

Este estudio tiene algunas Limitaciones, como que no es un estudio aleatorizado, lo que incluye sesgos de selección, ya que la cirugía robótica suele ser realizada por cirujanos más expertos, lo que podría mejorar los resultados en la robótica. Otro sesgo en contra de la robótica es que es usualmente elegible en los casos más complejos y ello puede reducir el impacto observado al compararlo con la laparoscopia. Por otro lado, el estudio tiene algunas ventajas como muestra amplia y un equipo estable de cirujanos con el mismo criterio y formación que evita variabilidad de la multicentricidad.

Existen nuevas plataformas robotizadas en el mercado internacional con similares usos que el sistema robótico da Vinci, son los sistemas robóticos HUGO (Medtronic)* y VERSIUS (CMR)*. Estos nuevos sistemas tienen aún pocos y limitados estudios en procedimientos en ginecología y en ergonomía (15).

CONCLUSIONES

La cirugía robótica tiene claras ventajas para el cirujano comparado con la laparoscopia, ya que el grado de satisfacción, el cansancio, el grado de confort y las molestias por la posición son significativamente menores que cuando se hace una intervención por la laparoscopia y esto se mantiene

cuando se estratifica por la experiencia del cirujano y por la complejidad de la intervención. Esto hace que se considere a vía robótica elegible y ventajosa para el tratamiento de la patología ginecológica frente a otras vías quirúrgicas tanto por cirujanos y ayudantes.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Franasiak J, Ko EM, Kidd J et al. Physical strain and urgent need for ergonomic training among gynecologic oncologists who perform minimally invasive surgery. Gynecol Oncol. 2012; 126: 437-442.
- Catanzarite T, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Menefee S. Ergonomics in surgery: a Review. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018; 24(1): 1-12.
- 3. Wee IJY, Kuo L-J, Ngu JC-Y. A systematic review of the true benefit of robotic surgery: Ergonomics. Int J Med Robot [Internet]. 2020; 16(4): e2113.
- 4. Yu D, Dural C, Morrow MM et al. Intraoperative workload in robotic surgery assessed by wearable motion tracking sensors and questionnaires. Surg Endosc. 2017; 31: 877-886.
- Lee GI, Lee MR, Green I, Allaf M, Marohn MR. Surgeons' physical discomfort and symptoms during robotic surgery: a comprehensive ergonomic survey study. Surg Endosc. 2017; 31(4): 1697-1706.
- Stefanidis D, Wang F, Korndorffer JR Jr, Dunne JB, Scott DJ. Robotic assistance improves intracorporeal suturing performance and safety in the operating room while decreasing operator workload. Surg Endosc. 2010; 24(2): 377-382.
- 7. Lundon D, Kelly B, Bouchier-Hayes D. Surgeon morbidity: does robot-assisted really cause less trauma to the operator?: an international multiple surgeons' opinion from experience of over 3.000 cases. J Urol 2012; 1: e614-e615.
- 8. Hokenstad ED, Hallbeck MS, Lowndes BR, Morrow MM, Weaver AL, McGree M, Glaser GE, Occhino JA. Ergonomic robotic console configuration in gynecologic surgery: an interventional study. J Minim Invasive Gynecol. 2021; 28(4): 850-859.
- 9. Plerhoples TA, Hernandez-Boussard T, Wren SM. The aching surgeon: a survey of physical discomfort and symptoms following open, laparoscopic, and robotic surgery. J Robot Surg [Internet]. 2012; 6(1): 65-72.
- Lavazzo C, Gkegkes ID. Robotic assisted hysterectomy in obese patients: a systematic review. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2016; 293(6): 1169-1183
- 11. McDonald ME, Ramirez PT, Munsell MF et al. Physician pain and discomfort during minimally invasive gynecologic cancer surgery. Gynecol Oncol [Internet]. 2014; 134(2): 243-247.

- 12. Craven R, Franasiak J, Mosaly P, Gehrig PA. Ergonomic deficits in robotic gynecologic oncology surgery: a need for intervention. J Minim Invasive Gynecol [Internet]. 2013; 20(5): 648-655.
- 13. Eisenberg D, Vidovszky TJ, Lau J, Guiroy B, Rivas H. Comparison of robotic and laparoendoscopic single-site surgery systems in a suturing and knot tying task. Surg Endosc [Internet]. 2013; 27(9): 3182-3186.
- Zihni AM, Ohu I, Cavallo JA, Ousley J, Cho S, Awad MM. FLS tasks can be used as an ergonomic discriminator between laparoscopic and robotic surgery. Surg Endosc [Internet]. 2014; 28(8): 2459-2465.
- 15. Gueli Alletti S, Chiantera V, Arcuri G, et al. Introducing the New Surgical Robot HUGO™ RAS: System Description and Docking Settings for Gynecological Surgery. Front Oncol. 2022 Jun 9;12:898060. doi: 10.3389/fonc.2022.898060.

Coronado Martín PJ, Gracia M, Ramirez Mena M, Bellón del Amo M, García-Santos J, Fasero Laiz M. El bienestar del cirujano ginecológico mejora con la cirugía asistida por robot. An RANM. 2022;139(03): 294–302. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev10

CASO CLÍNICO

A N A L E S R A N M REVISTA FUNDADA EN 1879

ESTUDIO PET-TC MULTITRAZADOR PARA CARACTERIZACIÓN DE MASA HEPÁTICA

MULTITRACER PET-CT STUDY FOR CHARACTERIZATION OF LIVER MASS

Antonio Cabrera Villegas^{1,2}; Xavier L. Boulvard Chollet¹; María Mangas Losada¹; Puy Garrastachu Zumaran¹; Roberto Delgado Bolton¹; Rafael Ramirez Lasanta¹

- 1. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital San Pedro. Centro de Investigaciones Biomédicas de la Rioja. Logroño
- 2. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

PET-TC; Hepatocarcinoma;

Hepatocarcinoma

18F-FDG:

¹⁸F-FCH.

Keywords:

PET-TC; Hepatocellular carcinoma;

¹⁸F-FDG; ¹⁸F-FCH.

Resumen

Presentamos las imágenes correspondientes a un PET-TC hepático mediante un estudio multitrazador de un paciente portador de virus de hepatitis C crónico, en lista de espera para trasplante y con lesión sospechosa de hepatocarcinoma.o

Abstract

We present the images corresponding to a hepatic PET-CT scan through a multitraceal study of a patient with chronic hepatitis C virus, on the waiting list for transplantation and with a lesion suspected of hepatocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

El fundamento de la imagen en Medicina Nuclear (MN) está constituido por la alteración del proceso que subyace en la enfermedad y que ponemos de manifiesto mediante las diferentes exploraciones. La diversidad de radiofármacos (RF) disponibles constituye el verdadero arsenal para la caracterización de lesiones estructurales, atendiendo precisamente a sus peculiaridades metabólicas y bioquímicas. El objetivo del presente trabajo es mostrar un estudio de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) multitrazador ([¹8F]-FDG y [¹8F]-FCH) en un caso de hepatocarcinoma y discutir, en términos metabólicos y bioquímicos, el diferente comportamiento de los radiofármacos utilizados.

de un PET-TC con fluorodesoxiglucosa marcada con Flúor-18 ([18F]-FDG). En dicha exploración no se observa ningún depósito en segmento IV, aunque si se aprecia una ligera irregularidad en la distribución del RF intraparenquimatoso (figura 2A y B). Ante la sospecha previa de hepatocarcinoma y el comportamiento de la [18F]-FDG, que sugiere corresponder en una lesión con alto grado de diferenciación, se recomienda completar el estudio con fluorocolina marcada con Flúor-18 ([18F]-FCH). En la exploración con [18F]-FCH (figura 2C y D) se visualiza un foco hipercaptante que corresponde a la lesión visualizada en el TC inicial. Esta lesión presenta una mayor avidez por la [18F]-FCH, mostrando un mayor contraste con el tejido circundante y unos valores de SUV significativamente mayor que los observados con la [18F]-FDG.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 52 años portador de virus de hepatitis C y cuadro clínico de hepatopatía crónica con hipertensión portal. En una exploración TC realizada como parte de protocolo para inclusión en lista de espera para trasplante, se descubre una lesión nodular de 34 x 42 mm en el segmento IV del hígado y sospechoso de hepatocarcinoma por su patrón de vascularización en las diferentes fases (figura 1). Es remitido al servicio de MN con la finalidad de descartar enfermedad a distancia mediante la realización

DISCUSIÓN

La diferente distribución, y en consecuencia la semiología, de los diferentes radiofármacos en los estudios PET-TC posee una base metabólica (figura 3). Los hepatocitos muestran una cantidad variable y en diferentes proporciones de las enzimas que intervienen en el metabolismo, tanto de la [18F]-FDG (1) como de la [18F]-FCH (2). Ambos radiofármacos se han venido utilizando en las últimas décadas como trazadores de Medicina Nuclear en el ámbito oncológico. Por un lado, la [18F]-FDG refleja el consumo de glucosa por la célula neoplásica que se encuentra

Autor para la correspondencia

Antonio Cabrera Villegas Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos S/N · 28040 Madrid Tlf.: +34 913 303 000 | E-Mail: acabrerav@salud.madrid.org

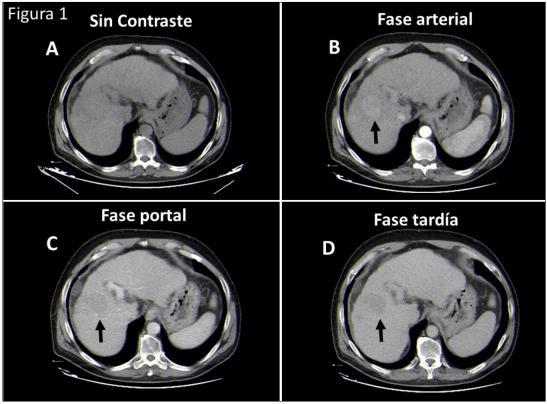


Figura 1. Cortes axiales de TC sin contraste (A) y con contraste intravenoso en fase arterial (B), portal (C) y tardío (D) donde se observa una lesión en segmentos IV/VIII de 34 x 42 mm con realce en fase arterial y lavado en fase portal y con características de hepatocarcinoma (flechas).

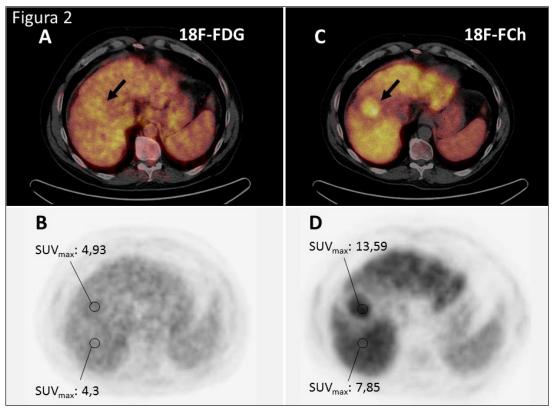


Figura 2. Cortes axiales de PET-TC con su correspondiente imagen de fusión con [18F]-FDG (A y B) y [18F]-FCH (C y D), mostrando el diferente comportamiento de los radiofármacos en todo el parénquima hepático y la lesión neoplásica del segmento IV

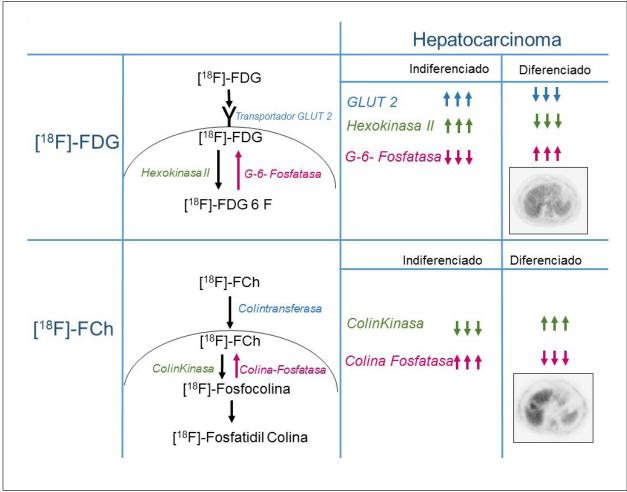


Figura 3. Esquema explicativo del diferente comportamiento y vías metabólicas utilizadas por la 18F-FDG y la 18F-FCh en función del perfil enzimático del hepatocarcinoma

aumentado en la gran mayoría de tumores y que es necesaria para hacer frente al gran consumo energético propio de estas células (3). Por otro lado, la captación de [18F]-FCH refleja indirectamente otro fenómeno que se encuentra aumentado también en las neoplasias, como es la formación de membranas celulares (4). La colina forma parte de la molécula fosfatidil-colina, que es el componente fundamental de las membranas celulares.

En el caso de muchas neoplasias, incluidas las neoplasias hepáticas, el grado de diferenciación tumoral también contribuye al diferente comportamiento de los diferentes radiofármcacos (5). Los hepatocarcinomas diferenciados se caracterizan por presentar una expresión disminuida de transportadores de glucosa (GLUT 2) y de la actividad de la enzima encargada de fosforilar al RF durante el primer paso de su metabolismo; al mismo tiempo que también muestran una mayor actividad de la enzima encargada de revertir el paso de la fosforilación. Todo esto conduce a un menor índice de captación tumor/fondo, disminuyendo el rendimiento diagnóstico de la molécula [18F]-FDG en la valoración de hepatocarcinomas bien diferenciados (6).

Este perfil enzimático está invertido en los hepatocarcinomas indiferenciados. La actividad de la enzima Glucosa 6-fosfatasa se encuentra muy reducida en este tipo de neoplasias, adicionalmente existe una alta concentración de transportadores de glucosa en la membrana (GLUT), contribuyendo estos dos fenómenos, a un incremento en la internalización de glucosa marcada con 18F y su posterior fosforilación en la vía metabólica de la glucosa, quedando atrapada con 18F-FDG-6-fosfato (7).

En el caso del metabolismo de la [18F]-FCH por las células neoplásicas hepáticas ocurre algo similar, pero a la inversa (figura 2). Es decir, la tasa de actividad de las enzimas favorecedoras del metabolismo del radiofármaco están aumentadas en el caso de los tumores diferenciados, favoreciendo su detectabilidad. En primer lugar, la colina es incorporada a la célula por un transportador de membrana (colinintransferasa) y posteriormente, fosforilada por la acción de la Colin Kinasa y posteriormente, en el interior del hepatocito, a través de sucesivos pasos metabólicos se sintetiza fosfatidilcolina. El paso catalítico inverso por el que se produce la desfosforilación de la colina se lleva a cabo por la Colina-

fosfatasa. La actividad elevada del transportador de membrana y de la enzima colinkinasa es característico de este tipo de lesiones hepáticas diferenciadas y lo que permite al PET-TC con este trazador discriminar este tipo de lesiones (8).

El diferente comportamiento de estos dos radiofármacos también viene condicionado por alteraciones genéticas y factores humorales oncológicos. Así por ejemplo, los hepatocarcinomas con sobreexpresión de determinados oncogenes como el c-Myc tienen mayor avidez por el trazador de Glucosa (9). En cambio, un tercio de los hepatocarcinomas humanos presentan una activación de las señales de β -Catenina que condiciona una mayor avidez por el trazador de Colina(10). Este tipo de hepatocarcinomas con mutaciones de la β -Catenina tienen una escasa proliferación y altos niveles de diferenciación.

CONCLUSIÓN

El estudio con PET-TC multitrazador (18F-FDG y 18F-FCH) es una herramienta útil para el diagnóstico de lesiones sospechosas de hepatocarcinoma y caracterizar su perfil metabólico.

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.

BIBLIOGRAFIA

- Gil Martínez EM, Rabadán Bujalance F, Ponce Herrera C, Martínez Obrador D, Moya García F. PET-FDG en el hepatocarcinoma: a propósito de un caso. Rev Esp Med Nucl. 2004; 23: 352-353.
- Tulin PE, Dolgushin MB, Odzharova AA et al. Perfusion CT and PET with 18F-FDG and 18F-FCh in the complex diagnosis of hepatocellular carcinoma. Eur J Hybrid Imaging. 2017; 1(1): 13. doi: 10.1186/s41824-017-0018-7. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29782602; PMCID: PMC5954776.
- 3. Cabrera Villegas A, García Velloso MJ, Gámez Cenzano C. Tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica (Parte III) [Positron emission tomography (PET) in clinical oncology [Part III]]. Rev Esp Med Nucl. 2002; 21: 304-320; quiz 321-3. Spanish. doi: 10.1016/s0212-6982(02)72096-x. PMID: 12206748.
- 4. Kuang Y, Salem N, Corn DJ et al. Transport and metabolism of radiolabeled choline in hepatocellular carcinoma. Mol Pharm.

- 2010; 7: 2077-2092. doi: 10.1021/mp1001922. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20698576; PMCID: PMC2992798.
- Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R et al. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: Comparison with 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2008; 49: 1245-1248. doi: 10.2967/jnumed.108.052639. Epub 2008 Jul 16.PMID: 18632827.
- 6. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. Ann Nucl Med. 2000; 14: 121-126. doi: 10.1007/BF02988591. PMID: 10830530.
- 7. Wudel LJ Jr, Delbeke D, Morris D et al. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. Am Surg. 2003; 69: 117-124; discussion 124-126. PMID: 12641351.
- Bansal A, Shuyan W, Hara T, Harris RA, Degrado TR. Biodisposition and metabolism of [(18)F]fluorocholine in 9L glioma cells and 9L glioma-bearing fisher rats. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35: 1192-1203. doi: 10.1007/s00259-008-0736-y. Epub 2008 Feb 9. PMID: 18264706; PMCID: PMC2386980.
- Yuneva MO, Fan TW, Allen TD et al. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type. Cell Metab. 2012; 15: 157-170. doi: 10.1016/j. cmet.2011.12.015. PMID: 22326218; PMCID: PMC3282107.
- Gougelet A, Sartor C, Senni N et al. Hepatocellular carcinomas with mutational activation of beta-catenin require choline and can be detected by positron emission tomography. Gastroenterology. 2019; 157: 807-822. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.069. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31194980.

Si desea citar nuestro artículo:

Cabrera Villegas A, Boulvard Chollet XL, Mangas Losada M, Garrastachu Zumaran P, Delgado Bolton R, Ramírez Lasanta R. Estudio PET-TC Multitrazador para caracterización de masa hepática. An RANM. 2022;139(03): 303-306. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.cc01

A N A L E S R A N M REVISTA FUNDADA EN 1879

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 ingles 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 1000-1200 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 ordinara 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/10.107/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

