INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

An RANM AÑO 2023 [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 140 (01)

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:

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

Presidente Comité Editorial

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

Directora Científica

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

Editora Jefe

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

Consejo Editorial

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

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

Antonio Campos Muñoz
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

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

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

Ana 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

Editores Asociados

José Tuells Hernández
Académico Correspondiente

Carmen Ayuso García
Académica Correspondiente

Luis Donoso Bach
Académico Correspondiente

Comité Científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y 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
Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.

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

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

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía Ortopédica
Jefe de Servicio de 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

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

Emilio Roessler Bonzi · Presidente Academia de Medicina de Chile

José Halabe Cherem · Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Aristides Baltodano Agüero · Presidente Academia Nacional de Medicina de Costa Rica

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.
Impreso en Europa.
Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)
© 2022. Anales RANM
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.
Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:
www.analesranm.es
Atención al lector:
infoanales@analesranm.es
Anales RANM.
Calle de Arrieta, 12. 28013
MADRID
Teléfono: +34 91 159 47 34
Fax: 91 547 03 20

Coordinación
Nuria Iglesias Rodríguez
Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación
M. Nieves Gallardo Collado
Montse López Ferres

Producción

índice

ORGANOIDES: UNA PODEROSA HERRAMIENTA EN EVOLUCIÓN 7
ORGANOIDS: A POWERFUL EVOLUTIVE TOOL
Benjamín Fernández-Gutiérrez

INFLUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID 19 EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS 9
MODIFICATIONS OR ORGAN TRANSPLANTATION DUE TO VIRAL INFECTION BY COVID 19
E. Moreno González; A. Garcia Sesma; C. Jiménez Romero et al.

MI EXPERIENCIA COMO EDITOR JEFE DE ***INSIGHTS INTO IMAGING*** 17
MY EXPERIENCE AS EDITOR-IN-CHIEF OF *INSIGHTS INTO IMAGING*
Luis Martí-Bonmatí

ATEROESCLEROSIS Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 24
ATHEROSCLEROSIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Juan Antonio Vargas Núñez; Miguel Yebra Bango; Susana Mellor Pita et al.

LOS POLIMORFISMOS EN LA UTEROGLOBINA Y EN IL2R ESTÁN ASOCIADOS CON EL DAÑO ARTICULAR Y/O LA CIRUGÍA ARTICULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE 31
UTEROGLOBINE AND IL2R POLYMORPHISMS ARE ASSOCIATED WITH ARTICULAR DAMAGED AND SURGICAL JOINT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Natividad Oreiro; Rafael Cáliz; Alejandro Balsa et al.

ENVEJECIMIENTO NEURONAL - ¿ES REVERSIBLE? 43
NEURONAL AGING – IS IT REVERSIBLE?
Jesús Avila

AGREGACIÓN Y PROPAGACIÓN DE AB EN MODELOS TRANSGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 49
Aβ AGGREGATION AND PROPAGATION IN TRANSGENIC MODELS OF ALZHEIMER'S DISEASE
Juana Andreo-Lopez; Miriam Bettinetti-Luque; Cynthia Campos-Moreno et al.

CAMBIO CLIMÁTICO, SALUD Y PERSONA MAYOR 59
CLIMATE CHANGE, HEALTH AND THE ELDERLY
José Manuel Ribera Casado

FUNDAMENTOS MOLECULARES Y FISIOPATOLÓGICOS DE LA CAPACIDAD SENSORA DE GLUCOSA POR EL CEREBRO 65
MOLECULAR AND PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF THE BRAIN GLUCOSE SENSING ABILITY
Enrique Blázquez Fernández

TERAPIA INICIAL DEL MIELOMA MÚLTIPE (MM) 72
INITIAL THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA (MM)
José María Fernández-Rañada de la Gándara

COEXISTENCIA DE VIRUS DE LA FAMILIA HERPESVIRIDAE EN LESIONES CUTÁNEAS VESICULARES DE PACIENTES CON COVID-19 81
COEXISTENCE OF HERPESVIRIDAE FAMILY VIRUSES IN VESICULAR SKIN LESIONS OF COVID-19 PATIENTS
Reolid A; Butrón B; Sampedro R et al.

NORMAS DE PUBLICACIÓN 86
ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

DICCIONARIO DE TÉRMINOS MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

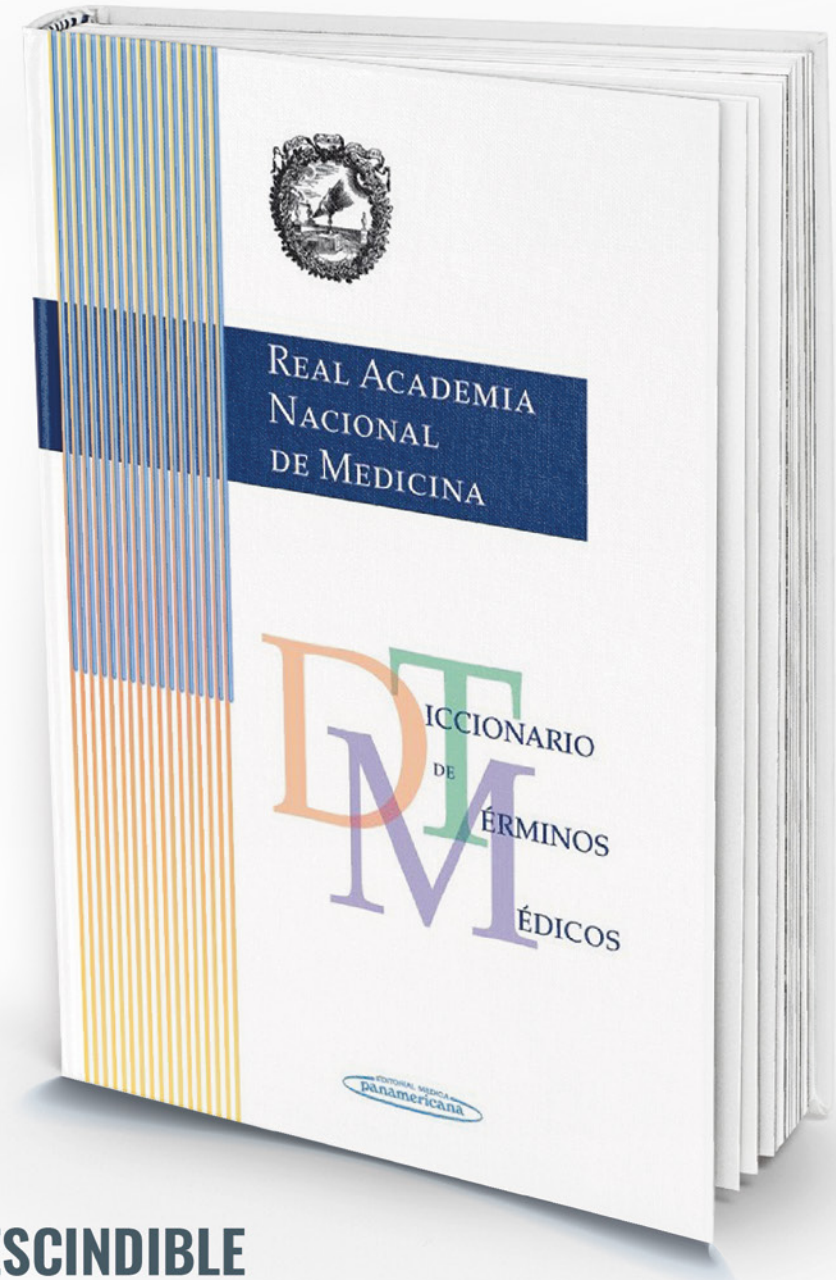
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



UNA OBRA IMPRESCINDIBLE PARA TODOS LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Real Academia Nacional de Medicina de España
EDITORIAL MEDICA panamericana

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.ed01
Enviado: 19.12.22 | Revisado: 22.12.22 | Aceptado: 28.12.22

EDITORIAL

ORGANOIDES: UNA PODEROSA HERRAMIENTA EN EVOLUCIÓN

ORGANOIDS: A POWERFUL EVOLUTIVE TOOL

Benjamín Fernández-Gutiérrez[1]

1. *Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Titular de Medicina. Universidad Complutense de Madrid IDiSSC*

Los organoides son cultivos de tejidos tridimensionales in vitro que se derivan de células pluripotentes (embrionarias o inducidas) o células madre adultas o incluso muestras de tejido específicas del paciente.

Los organoides pueden ser dirigidos para diferenciarse en una variedad de tipos de células con características de órgano y tienen unas características histológicas y una organización similar, y a veces indistinguible, de las de los órganos reales. Además, su formación recapitula el proceso de autoorganización de la formación del órgano.

Por todo lo anterior, los organoides son modelos más prometedores que las líneas celulares bidimensionales para el estudio in vitro de procesos y estructuras humanos, aparición de enfermedades y estudios preclínicos de desarrollo de fármacos. Además, en comparación con los modelos animales, los organoides se pueden generar con mayor eficiencia y velocidad y proporcionar una representación más precisa de los tejidos humanos (1).

Para aprovechar al máximo el potencial de la tecnología de organoides en el campo de la investigación de enfermedades y el desarrollo de fármacos, el problema clave que debe resolverse con urgencia, es verificar que los organoides pueden reflejar fielmente el proceso biológico en el cuerpo humano, que involucra la composición y diferenciación celular, y los estados y las respuestas a estímulos externos, y describir estos patrones. Además también se convertirá en una futura dirección de investigación, desarrollar un protocolo de cultivo confiable para organoides que pueden simular con mayor precisión el entorno vivo.

En este contexto, comparar organoides con sus correspondientes tejidos humanos utilizando tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, especialmente la secuenciación de una sola célula, proporcionará un poderoso método para evaluar la calidad de los organoides.

El requisito clave para un modelo clínicamente relevante es la capacidad de replicar la fisiología humana, tanto en condiciones normales como de enfermedad, así como para predecir con precisión la respuesta humana a un tratamiento. Lograr esto depende de una extensa validación. En particular, el modelo debe ser capaz de replicar el éxito o el fracaso de tratamientos conocidos que se han utilizado clínicamente (2).

En el caso de la medicina regenerativa, debido al reducido número, y una historia relativamente corta, de productos de medicina regenerativa que han sido utilizados en aplicaciones clínicas, la validación de nuevos productos de medicina regenerativa con un tratamiento conocido no es a menudo factible. Así, el establecimiento de un "estándar de oro" requerirá la colaboración entre los profesionales de las ciencias de la vida, la patología, la ingeniería, la clínica y el medicamento.

Un paso más allá son los microdispositivos diseñados para contener células modeladas y matriz extracelular para diseñar la estructura y función de tejidos y órganos en una escala micro, son los llamados órgano en un chip (3).

Las características definitorias del órgano en un chip incluyen la disposición 3D de los tejidos en la plataforma, patrones de múltiples células organotípicas en un contexto fisiológicamente relevante, y la simulación bioquímica (señales) y señales biofísicas (fuerzas) relevantes para el tejido u órgano modelado.

Esto es una alternativa a la experimentación con animales para el estudio de la fisiopatología de la enfermedad, y la capacidad de recapitular estados de enfermedad clínicamente relevantes mediante la ingeniería y las características de la arquitectura y fisiología de los órganos a escala micro (4).

Las desventajas incluyen la naturaleza simplista de estos modelos de enfermedad. El aforismo común que afirma que "todos los modelos son malos, si bien algunos son útiles" se aplica aquí. El nivel de complejidad necesario para crear estos modelos debe equilibrar un valor real que, de lo contrario, no podría obtenerse de un modelo más simple (5).

La heterogeneidad celular en cultivos organotípicos se considera con frecuencia como una mejora

Autor para la correspondencia
Benjamín Fernández-Gutiérrez
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid IDiSSC
Tlf.: +34 625 926 463
E-Mail: benjamin.fernandez@salud.madrid.org

significativa por parte de la mayoría de las comunidades de investigación. En la actualidad, un cultivo de población heterogénea de células y su respuesta posterior a las drogas puede ser algo impredecible y difícil de reproducir. Por el contrario, el desarrollo de cultivos organotípicos con composiciones celulares variadas puede ser extremadamente desafiante debido a las complejidades de los distintos tipos de células funcionales y organizaciones espaciales relevantes, las precisas proporciones de cada población heterogénea, diferencias en transcriptomas entre células derivadas de células madre y sus células nativas, así como cualquier impacto potencial que puedan ejercer.

Finalmente, la deriva clonal es otro evento ineludible que tiene el potencial de afectar la reproducibilidad general de los cultivos organotípicos (denominado "heterogeneidad organoide") (6).

Todavía faltan una gran cantidad de conocimientos para perpetuar los avances y refinamientos de las tecnologías de organoides. El uso de productos animales, tales como andamiajes de suero o tejidos de origen animal, sigue siendo un defecto existente en la mayoría de las configuraciones actuales de los cultivos organotípicos

Estos impactos negativos también pueden afectar a las drogas en cuanto a su detección o cualquier aplicación posterior. En consecuencia, para cumplir estándares de "buenas prácticas de manufacturación", se necesitan mejoras mediante el uso de materiales sintéticos y alternativas biocompatibles.

Por lo tanto, el análisis computacional de modelado se puede incorporar a la cultura organotípica y crear configuraciones como un medio para extrapolar de manera confiable conjuntos de datos complejos de información genómica, proteómica y metabólica, y transformarlos en conjuntos de datos en modelos matemáticos que son representaciones precisas del sistema biológico nativo.

Además, aunque se creía que las plataformas de modelado basadas en humanos son muy superiores, en la predicción de las respuestas humanas, que los modelos basados en animales, la implementación computacional de modelos es definitivamente beneficioso para validar la detección de resultados de cultivos organotípicos, así como la predicción clínica de puntos relevantes en el proceso (7).

En conclusión, aunque las tecnologías actuales de organoides representan una versión primitiva de una poderosa plataforma para estudiar aspectos funcionales y genéticos de las enfermedades humanas, tienen un excepcional potencial en el estudio de la etiología de la enfermedad, el desarrollo de los tejidos y órganos, la detección de drogas de alto rendimiento bajo una configuración simplista, y proporcionando tejidos confiables ilimitados para prácticamente cualquier enfermedad (8).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Z, Xiang S, Li E N et al. Tissue engineering for musculoskeletal regeneration and disease modeling. Handb Exp Pharmacol. 2021; 265: 235-268. https://doi.org/10.1007/164_2020_377
2. Vives J, Batlle-Morera L. The challenge of developing human 3Dorganoids into medicines. Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1): 72.https://doi.org/10.1186/s13287-020-1586-1
3. Ajalik R E, Alenchery R G, Cognetti J S et al. Human organ-on-a-chip microphysiological systems to model musculoskeletal pathologies andaccelerate therapeutic discovery. Front Bioeng Biotechnol. 2022; 10: 846230.https://doi: 10.3389/fbioe.2022.846230
4. Burdis R, Kelly D J. Biofabrication and bioprinting using cellular aggregates, microtissues and organoids for the engineering of musculoskeletal tissues. Acta Biomater. 2021; 126: 1-14. https://doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.016.
5. Colella G, Fazioli F, Gallo M et al. Sarcoma spheroids and organoids-promising tools in the era of personalized medicine. Int J Mol Sci. 2018; 19(2): 615. https://doi:10.3390/ijms19020615
6. Kang S M, Kim D, Lee J H, Takayama S, ParkJ Y. Engineered microsystems for spheroid and organoid studies. Adv Healthc Mater. 2021; 10(2): e2001284. doi: 10.1002/adhm.202001284.
7. Ma Q†, Tao H†, Li Q et al. OrganoidDB: a comprehensive organoid database for the multi-perspective exploration of bulk and single-cell transcriptomic profiles of organoids. Nucleic Acids Res. 2023; 51(D1): D1086-D1093.https://doi.org/10.1093/nar/gkac942
8. Jiang Y, Torun T, Maffioletti SM, Serio A, Tedesco FS. Bioengineering human skeletal muscle models: Recent advances, current challenges and future perspectives. Exp Cell Res. 2022; 416(2): 113133. https://doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113133.

Si desea citar nuestro artículo:
Fernández-Gutiérrez B. Organoides: una poderosa herramienta en evolución. An RANM. 2023;140(01): 7–8. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.ed01

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev01
Enviado:12.10.22 | Revisado: 15.10.22 | Aceptado: 22.11.22

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

REVISIÓN

INFLUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID 19 EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

MODIFICATIONS OR ORGAN TRANSPLANTATION DUE TO VIRAL INFECTION BY COVID 19

E. Moreno González [1]; A. Garcia Sesma [3]; C. Jiménez Romero [3]; C. Loinaz Segurola [4]; A. Manrique[2] ; J. Calvo[2]; A. Marcacuzco[5]

1. *Catedrático Emérito de Cirugía. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía General*
2. *Profesor Asociado*
3. *Catedrático de Cirugía*
4. *Profesor Titular de Cirugía*
5. *Profesor Titular*
6. *Cirujano Adjunto*

Palabras clave:
Trasplante pandemia; Covid 19; Resultados trasplante; Coronavirus trasplante;

Keywords:
Organ Transplantation CoV; Coronavirus; Results transplantation; Healthcare CoV.

Resumen

En el mes de Diciembre (2019) se diagnosticó la infección viral que tuvo una rápida expansión. En el mes de Junio (2020) solo en 188 países fueron diagnosticados 35 millones de pacientes. Desgraciadamente en nuestro país los resultados de la atención a los enfermos (diagnostico, aislamiento, atención), fue peor que en otros muchos (Alemania, Italia, Corea, Taiwán, Grecia, Portugal, Francia, Japón y otros). 778 pacientes trasplantados sufrieron la infección, de ellos, 249 en la Comunidad de Madrid. La donación de órganos se redujo rápidamente debido a que las áreas de hospitalización, UCI, quirófanos, actividad hospitalaria en general hubo de dedicarse al tratamiento de los enfermos infectados. Hubo de asumir la reducción de trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, en casi el 90% de las cifras correspondientes a los dos años anteriores (en el mes de abril 0%), en el periodo marzo-Julio 2020. No se permitió el trasplante con donante vivo," Split" o "Cluster". Solo en la Comunidad de Madrid se realizaron 37 trasplantes menos en 2020 que en 2019. Los motivos de este descenso fue la reducción de camas en UCI, de posibilidades de utilización de quirófanos, menor número de facultativos, enfermeras, personal sanitario en general (861.112 infectados, de los cuales 36.000 eran sanitarios, con una mortalidad global de 36.000). Nuevos protocolos, formas de tratamiento, vacunación, hicieron posible volver a la cifra de trasplantes realizados entre 2018-2019.

Abstract

On 31 December 2019 COVID-19 Viral infection was diagnoses. On june 2020 only in 188 countries 33 millons of infected people were detected. Unfortunately in Spain the results of the treatment has been worse than in Germany, Italy, Corea, Taiwan., Grece, Portugal, France, Japan, and others. 778 transplanted patients were infected. 249 of them in Madrid area. Organ donation was reduced. National Organization of Organ Trasplantation diminished donation, and transplantation of kidney, liver, heart, lung close to 90% (in april, 0%) from march to july 2020. Living rolated or split, and cluster trasplantation was not permited. In Madrid area, on 2020 were done 37 transplantation less than in 2019 the causes of that were the reduction of UCI beds, time in the OR, reduction of doctors and nurses. 861.112 infected people, 32.992 died and from the total number of patients, 36.000 were included as, doctors, nurses and other related with health care areas new protocols, hospitals, intensive care areas, etc were established along 2020 going back to the previous results obtained during 2018-2019.

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

INTRODUCCIÓN

El 31 de Diciembre del año 2019 se determinó la aparición de una "Neumonía de Origen Desconocido en la ciudad de Wuhan en la región de Hubei en la República Popular China. El 7 de Enero del año 2020 se dio cuenta de los primeros 27 casos atribuyendo su causa a un nuevo virus con similitud filogenética con el SARS CoV, causante del Severe Acute Respiratory Syndrome". Detectado en Guandong en el año 2020.

La dificultad del diagnostico de infectados y la imposibilidad de tratamiento con elementos terapéuticos conocidos, junto a la estimación de la gran virulencia del agente causante, fueron motivos fundamentales de su rápida expansión y de la causa de la elevada mortalidad entre las personas infectadas, de esta forma, el 5 de Junio, de ese año 2020 en solo 188 países del mundo se habían producido más de 33 millones de casos, teniendo en cuenta que esta cifra, era sin duda irreal ya que la metodología y diagnóstico no cumplían los requisitos epidemiológicos obligatorios en un número importante de ellos, procedentes otros, de países con altísima población, en los que los limites políticos o filtros establecidos para evitar la influencia socioeconómica del elevado número de infectados, cambiaba de forma marcada el conocimiento exacto del número de personas infectadas, y la mortalidad a consecuencia del COVID-19. (1, 2, 3)

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Tratamos de poner de manifiesto la influencia de la pandemia provocada por el COVID-19, basándonos en los estudios internacionales que nos ofrecen mayor seguridad para entender de qué forma ha afectado a la extraordinaria organización establecida para el tratamiento de enfermedades que obligan como única terapéutica al trasplante de órganos renal, hepático, cardiaco, pancreático, pulmonar o multiorgánico "Cluster" trasplante multiorgánico en racimo. (4)

CONSIDERACIONES EN EL AGRAVAMIENTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN ESPAÑA

Teniendo en cuenta la indiscutible excelencia del trabajo realizado por la Organización Nacional de Trasplantes en España, que mantiene desde casi su inicio la mayor tasa de donación de órganos para trasplante en el mundo, y que no solo ha mantenido tan excelentes resultados, sino que ha conseguido mejorarlos anualmente (121 donantes por millón de habitantes en el año 2018, y 124,39 en el ultimo año 2019). (5)

Estos resultados poseen el mayor relieve, porque la ONT, ha tenido que mantener su trayectoria, en ocasiones muy difícil, para resistir en los treinta años desde su inicio en el año 1990, el cambio de Ministro de Sanidad en 18 ocasiones, la modificación de la estructura sanitaria en España con las transferencias de la sanidad a cada una de las diecisiete Comunidades Autónomas, en el año 2000, que hacen difícil el ensamblaje de los distintos grupos de Trasplante de la ONT; aumentando las dificultades de esta organización al haber quedado sin ningún contenido eficaz el Ministerio de Sanidad del Gobierno de la Nación, lo cual es importante no solo para la ONT, sino para la estructura sanitaria de España. Los resultados del Covid-19 fueron penosos en nuestro país con un elevadísimo número de infectados y elevada mortalidad: 861.112 personas infectadas de las cuales 32.992 fallecieron, y correspondiendo entre los diagnósticos de COVID19+ la extraordinariamente elevada cifra de 36.000 sanitarios. (5, 6).

La base de que España haya sido uno de los países que ha respondido peor a esta pandemia, para poder entender la importante influencia que ha tenido en los trasplantes de órganos, ya ha sido analizada y en especial por la voz autorizada del ex director de la ONT. No puede achacarse al comportamiento de la sociedad, o a la virulencia del COVID-19, o al clima, estación del año, migraciones, etc, porque ya el 30 de Enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud, advirtió sobre la necesidad de la alerta sanitaria.

España obtuvo peores resultados que Alemania, Italia, Finlandia, Nueva Zelanda, Corea, Taiwán, Grecia, Portugal, Francia, Polonia, Hungría, Japón, etc, ocupando desafortunadamente uno de los puestos de mayor incidencia, mortalidad y mayor contagio de sanitarios (uno de cada 5 infectados trabajaba en las áreas sanitarias en hospitales, centros de salud, consultorios, laboratorios, etc). (7, 8).

ASPECTOS DE MAYOR RELEVANCIA EN LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN ENFERMOS TRASPLANTADOS

Setecientos setenta y ocho enfermos trasplantados sufrieron infección por COVID-19, según datos registrados hasta el 6 de Octubre de 2020 por la ONT. De estos enfermos, 249 correspondían a la Comunidad de Madrid (32%) y 269 a Cataluña (34,6%), según la incidencia de la infección en enfermos trasplantados hasta el 13 de julio, 2020. La incidencia en estos enfermos, duplicaba la correspondiente a la población general, 11,9 por mil trasplantados y 5,5 por mil en población general. La media de edad era 61 años, correspondiendo al sexo masculino el 66%. La mediana de tiempo transcurrido entre trasplante e infección fue de 69 meses aunque el 3% fue infectado en el primer mes postrasplante. (5, 9)

Tras su diagnostico el tratamiento más utilizado fue la hidroxicloroquina y los fármacos inmunomoduladores 48%. En el 85% se redujo o suspendió el tratamiento inmunosupresor, aumentando la dosis de administración de corticoides en aquellos enfermos que todavía mantenían su administración. El 27% de los enfermos infectados tras el trasplante falleció. La relación de sexo masculino y edad avanzada fue del 18,8%. La mayor mortalidad se produjo, (considerando el órgano trasplantado), tras el trasplante pulmonar. (10, 11)

INFLUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LA REDUCCIÓN DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS.

a. Influencia en la donación de órganos: Durante este año se advirtió una reducción en el ingreso de afectación cerebral grave por hemorragia, infartos, traumatismos, etc, no registrándose por tanto este tipo de patología como consecuencia de muerte encefálica. Debido al cambio de patología de las UCI, se redujo ostensiblemente la información a equipos de trasplante, disminuyendo de forma evidente las ofertas procedentes de hospitales en los que no se realizan trasplantes.

   También se redujo la eliminación de posibles donantes desde las UCI por sospecha de infección o demostración de enfermos tratados en áreas próximas. Así mismo la saturación de tratamientos en UCI. La imposibilidad de cumplir el protocolo en hospitales donantes o en aquellos receptores de la donación, y muy especialmente la reducción de plantillas por enfermedad o infección por COVID, entre los coordinadores, o áreas de apoyo pretrasplante.

b. Influencia en el implante del órgano donado en el receptor: En la elección del receptor debe considerarse en primer lugar, si podemos elegir entre el incremento del riesgo que corre el enfermo o trasplantar, posibilidades de espera a un periodo de mayor control y desaparición de la pandemia, o asumir los riesgos debido al agravamiento de la enfermedad que obliga al trasplante, a lo que debíamos añadir la situación de UCI colapsada o con altas posibilidades de contagio, así como la reducción de lista de espera por infección de los enfermos integrantes en ella.

   Un número importante de enfermos se negó a ser trasplantado, solicitando su exclusión transitoria de la lista de espera, un hecho a considerar fue la reducción de plantillas de cirujanos, anestesistas, intensivistas y entre todas las especialidades consideradas fundamentales en el periodo postrasplante. (12, 13).

NUEVOS ELEMENTOS EN EL ORGANIGRAMA DE LA SELECCIÓN DE POTENCIALES DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA.

Se aconsejó descartar de los enfermos en los que existía infección por COVID-19, aquellos en los que se demostrará proximidad a un infectado por compartir residencia, frecuentes visitas o se hubiese diagnosticado entre ellos a un infectado por COVID-19, especialmente si habían padecido sintomatología correspondiente a la infección. Cuando no existieran síntomas debían realizarse las pruebas diagnosticas, si estas demostraban positividad cierta o no concluyente, debían también descartarse. En aquellos potenciales donantes (pulmonar o intestinal), las medidas fueron más estrictas.

La ONT suspendió todas las actividades en las que participaban médicos o enfermeras el 3 de Marzo de 2020, fomentando la extracción en el mismo área de actuación de los equipos, para evitar problemas en la logística organizada por los coordinadores de cada autonomía y hospital de referencia. Se intentó sin llegar a definirse, la indicación de los tratamientos para pacientes trasplantados, intentando remedar los criterios de actuación en UCI para los enfermos infectados, distinguiendo cuatro grupos de prioridad según la gravedad de la infección viral, indicando solo el ingreso y cuidados en los grupos 1 y 2 y excluyendo en el caso de colapso de esas unidades en los grupos 3 y 4 que incluían la mayor gravedad o irreversibilidad de la enfermedad. Lo cual sin duda llegaba a recomendarse como mejor elección en la selección de los donantes, priorizando la utilización de donantes con muerte encefálica o parada cardiaca considerados óptimos y la suspensión de utilización de aquellos con criterios expandidos. De la misma forma pasaban a priorizarse los receptores en situación crítica, incluyendo aquellos considerados de urgencia o fallo hepático fulminante (FHF) o receptores en lista de espera especial por sus características individuales, hiperinmunizados o en edad pediátrica.

La mayor parte de los grupos con responsabilidad en el trasplante de órganos abdominales aceptaron un protocolo mínimo para la selección y utilización de donantes así como la aceptación del receptor rechazando o priorizando uno especifico de los incluidos en la lista de espera (Fig 1).

a. Oferta aceptable que obliga a un estudio más pormenorizado de las características del donante, en especial: ●Posibles antecedentes de infección. ●● Contactos con personas infectadas, en el ámbito familiar, laboral o desconocido. ●●● PCR+ ó -. ●●●● Antecedentes de estancia en UCI, tratamientos seguidos y aislamiento profiláctico o terapéutico. ●●●●● Si hubo infección detectada, tiempo transcurrido desde su aparente curación.

●●●●●● Estudio de pacientes asintomáticos, o sintomáticos, con expresión de la gravedad de los síntomas sufridos. ●●●●●●● Extensión de los datos de laboratorio a factores de hipercoagulabilidad, especialmente Dimero D y hemocisteína.

b. Revisión de la situación del quirófano y UCI que serán utilizados en el trasplante así como del personal laboral de esas áreas. Seguridad de que los parámetros precisos en UCI, están funcionando, aceptando en especial la actividad del personal médico o auxiliar, en cuanto al aislamiento del trasplantado y en la imposibilidad de ser infectados en ese área.

c. Contacto con el receptor. O posibles receptores, para revisar sus condiciones en relación con la infección viral reconociendo, la ausencia de otros riesgos familiares o en su entorno. En el caso de que no existan complicaciones, será recibido en el hospital, para practicar el último estudio y decidir finalmente si se inicia la preparación para el trasplante.

d. Valoración del donante. Si esta es finalmente positiva, se iniciaría el traslado del equipo extractor o en su caso se acordaría que la selección y extracción de los órganos útiles, fuera practicada por el equipo de UCI, anestesiología y cirugía del hospital donde se detectó la muerte encefálica del donante.

En el caso de que se demostrara PCR+ o padeciera antes de la oferta a la extracción de órganos sintomatología de infección por COVID 19, no se utilizaría este donante, no continuando en ese caso con el desarrollo del protocolo de trasplante.

e. Aceptación del receptor. Si el receptor a quien le corresponda ser trasplantado, dentro de los incluidos en "lista de espera" no fuera aceptado, finalmente, se estudiaría el siguiente de los que se hallaran de acuerdo en ser intervenidos o los que continuaran en espera, hasta determinar cuál de ellos debía ser trasplantado al hallarse dentro de las consideraciones establecidas en el protocolo (fig 1).

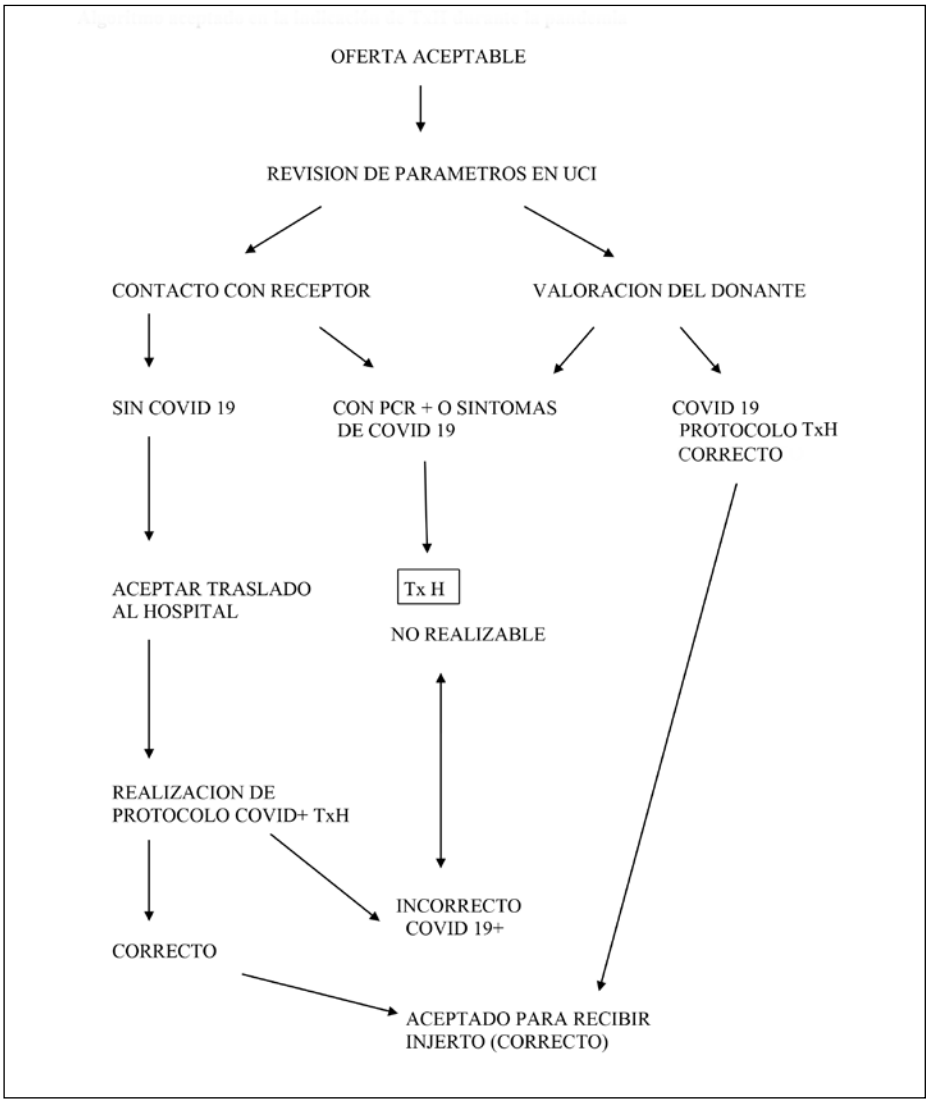


Figura 1. Algoritmo aceptado en la indicación de TxH durante la pandemia

Utilización de "donante vivo". Este tipo de donante no fue aceptado durante la pandemia, debido al alto riesgo que sufre el donante sano, sin signos o historia de infección COVID 19, al incluirse en la actividad hospitalaria, en áreas de hospitalización aisladas pero con posibilidad de infección, UCI donde se atienden enfermos con distintos niveles de gravedad, quirófanos reducidos en su número por los mismos motivos, así como áreas de reanimación postquirúrgica, ocupadas en su totalidad por enfermos infectados en situación grave (Tabla I).

Trasplante con injertos compartidos ("Split") o procedentes de donantes con muerte encefálica en asistolia. La partición del injerto, supone un mayor riesgo, duplicando el número de trasplantes y requiriendo multiplicar los recursos hospitalarios ya muy reducidos, por lo cual esta actividad aunque permitida no fue desarrollada salvo que los receptores fueran aceptados en dos hospitales diferentes (i.e: un adulto seria trasplantado en un hospital, y un enfermo pediátrico aceptaría segmentos del lóbulo hepático izquierdo, siendo intervenido en otro hospital diferente).

Tabla 1.- DONANTES Y PACIENTES TRASPLANTADOS ENTRE 13 DE MARZO Y 1 DE OCTUBRE

	Nº PACIENTES TRASPLANTADOS			
	ASISTOLIA	MUERTE CEREBRAL	VIVO	TOTAL
TOTAL	543	1330	117	1990
ANDALUCIA	76	230	10	**316**
ARAGON	3	24	3	**30**
ASTURIAS	15	60	1	**76**
BALEARES	6	27	0	**33**
CANARIAS	31	55	1	**87**
CANTABRIA	24	44	0	**68**
CASTILLA LA MANCHA	6	15	0	**21**
CASTILLA Y LEON	10	49	5	**64**
CATALUÑA	139	239	50	**428**
COM.VALENCIANA	62	150	5	**217**
EXTREMADURA	8	31	0	**39**
GALICIA	37	92	8	**137**
MADRID	56	229	18	**303**
MURCIA	25	32	0	**57**
NAVARRA	4	15	2	**21**
PAIS VASCO	38	38	14	**90**
LA RIOJA	3	0	0	**3**

Los donantes fallecidos en asistolia no fueron considerados útiles debido a la mayor dificultad de descartar en ellos infección por COVID 19, requerir mayores recursos urgentes (equipos de detección y recogida del donante, sobrecarga de la actividad en el servicio de urgencias, necesidad inmediata de quirófano para realizar la perfusión de órganos, y reducción drástica de los tiempos de espera).

Infección por COVID 19 en enfermos trasplantados: Según datos del Registro Nacional recogidos por la ONT atendiendo a la experiencia de las dos comunidades más activas, en Madrid de 778 enfermos seguidos, 249 (32%) sufrieron infección viral (datos elaborados y limitados hasta el 13 de Julio de 2020); y en Cataluña la incidencia fue semejante, de 269 enfermos incluidos en el estudio el 34,6% se detectó infección viral. (11, 12).

Los datos más sobresalientes demostraron que esta incidencia era superior a la obtenida en la población general, no trasplantada, en la cual el porcentaje fue del 11,9%. Fue más relevante en enfermos varones (66%), con una mediana de tiempo transcurrido entre fecha del trasplante y diagnostico de infección de 59 meses. Como guía de tratamiento, al igual que enfermos oncológicos u otras infecciones virales, se redujo la inmunosupresión en el 85% de ellos, suspendiéndola en los restantes. Paradójicamente se incrementó o se reintrodujo la administración de corticoides, cuya administración es básica en el inicio de la terapia inmunosupresora especialmente tras el diagnostico de rechazo del injerto. Sin duda, la infección por COVID 19 en los enfermos trasplantados aumentó la letalidad del trasplante (27%), siendo esta superior en los enfermos trasplantados con injerto pulmonar que en aquellos que recibieron hígado, corazón, riñón o páncreas (datos sintetizados de los incluidos en el Registro Nacional).

Consecuencias de la infección por COVID 19, sobre el número de donaciones y trasplantes realizados en la Comunidad de Madrid. A efectos de comparar los efectos de la infección por COVID 19 en la lista de espera de la Comunidad de Madrid y la reducción del número de donaciones y trasplantes es suficientemente referirnos al periodo 1 de Enero- 31 de Agosto de los años 2019-2020, en los que se pone de manifiesto una diferencia de 37 trasplantes, centrando esta especialmente en los meses de Marzo, Abril y Mayo, más evidente en el mes de abril (2020) durante el cual no se realizó ningún trasplante (Fig 2, tabla II)

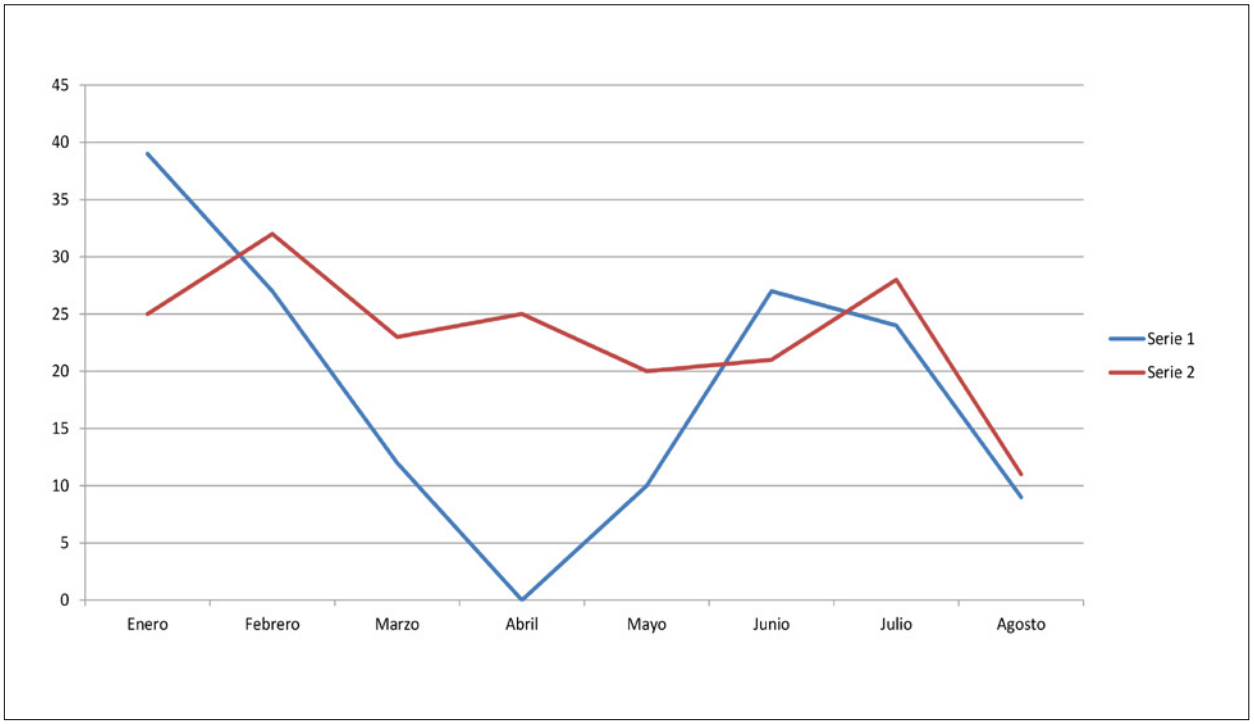


Figura 2. Efectos de la Covid-19 en la donación y trasplante en la Comunidad de Madrid.

La reducción de 37 trasplantes del año 2019 al 2020, demuestra claramente el efecto a que esta grave pandemia dio lugar a pesar de los esfuerzos de la ONT y de la totalidad de los hospitales, en especial aquellos acreditados y acostumbrados al tratamiento de donantes y receptores, y a los desplazamientos a cualquier hospital para aprovechar los órganos fallecido. A pesar de todo una gran parte de la actividad de los equipos de trasplante, aceptando los riesgos de la actividad, recuperaron a lo largo del año 2020 una parte importante de esta, tratando un número importante de enfermos (Fig 2, tabla II).

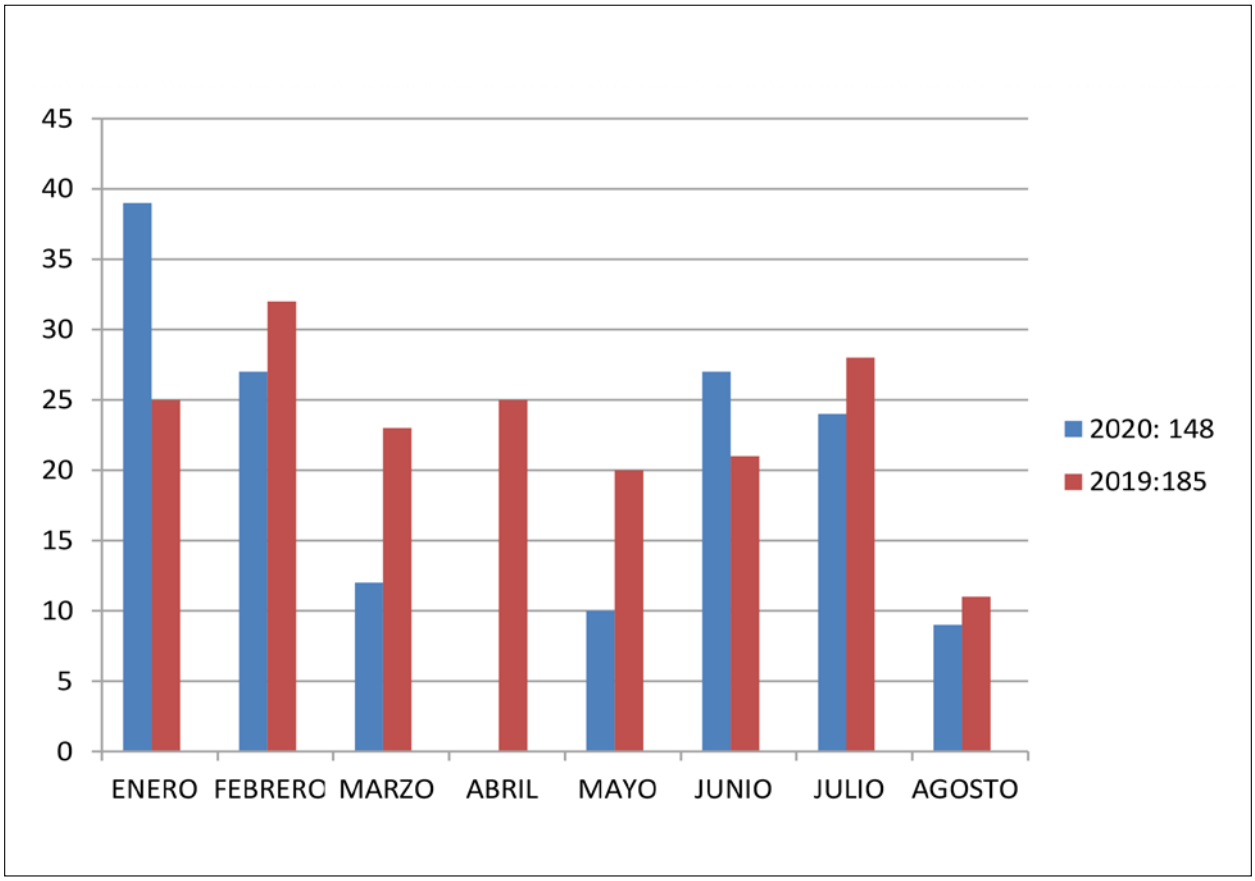


Tabla 2. Datos parciales del Registro Nacional de Trasplantes.
Actividad global de donación en la Comunidad de Madrid entre el 01/01 y el 31/08. Comparación entre 2019 y 2020.

EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DEL DONANTE VIVO DE ÓRGANOS (SARS-COV-2)

1. Valoración semejante a donante con muerte encefálica.
2. Descartar síntomas SARS-VoV-2 (RT-PCR en 24h previas a Tx).
3. Retrasar donación hasta cumplir criterios (infección/curación).
4. Descartar donación ante secuelas tras la curación (Fibrosis pulmonar, tromboembolismo pulmonar) o confirmación de infección.
5. Consentimientos informados específicos. Información de influencia de CoV-2
6. Donación de tejidos autólogos.
7. Donante de progenitores hematopoyéticos.
8. Situación epidemiológica de riesgo.
9. Exclusión temporal en casos sospechosos.
10. Seguimiento del caso, evolución y resultados del Tx en Do/Reg.

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. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-513.
2. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497-506.
3. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020; 21: 335-337.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8: 420-422.
5. Matesanz R. De la imprevisión a la catástrofe. ABC. Tercera. 6 Mayo 2020.
6. Mercado F. Gestión sanitaria de la pandemia. La Razón. 4 Octubre 2020: 42-43.
7. Mingo M. La Secretaría de Estado de Sanidad. La Razón. 6 septiembre 2020.
8. Mercado F. Una pandemia de errores. Barcelona: Deusto; 2020.
9. Alcalde J. Rebrotes COVID: No, la culpa no es del ciudadano. La Razón. 29 agosto 2020

10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003; 426: 450-454.
11. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30: 269-271.
12. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQ for organ donation and transplantation. Transplantation. 2020; 20: 924-928.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for healthcare facilities: Preparing for community transmission of COVID-19 in the United States. February 11, 2020.

Si desea citar nuestro artículo:
E. Moreno González E, Garcia Sesma A, Jiménez Romero C, Loinaz Segurola C, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A. Influencia de la pandemia por Covid 19 en el trasplante de órganos. An RANM. 2023;140(01): 9–16. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev01

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev02
Enviado*: 17.01.23 | Revisado: 02.02.23 | Aceptado: 15.02.23
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

MI EXPERIENCIA COMO EDITOR JEFE DE *INSIGHTS INTO IMAGING*

MY EXPERIENCE AS EDITOR-IN-CHIEF OF *INSIGHTS INTO IMAGING*

Luis Martí-Bonmatí[1,2]

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología*
2. *Director del Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación Biomédica en Imagen La Fe, Valencia*

Palabras clave:
Revistas científicas;
Editorialismo;
Factor de Impacto.

Keywords:
Scientific journals;
Editorialism;
Impact Factor.

Resumen

Las revistas científicas y profesionales deben definir con claridad su línea editorial y sus pautas de actuación respecto al proceso de revisión y aceptación de los trabajos que recibe. El papel del Editor Jefe es muy importante en estos aspectos. En este trabajo se repasarán las acciones que se tomaron en este sentido en la revista *Insights into Imaging* y que la situaron en el primer cuartil por factor de impacto de las revistas del área de imagen y radiología. Se enfatiza en esta narrativa la importancia del pensamiento crítico enfocado a la mejora de los procesos editoriales, garantizando la veracidad y autoría de los trabajos, la equidad, el control del plagio, el ajuste de los tiempos desde la recepción hasta la decisión final, la simplificación del proceso editorial, y la apuesta por artículos disruptivos manteniendo una estructura centrada en la mejor evidencia disponible. Todas estas medidas pretenden promover la calidad percibida de la revista y el impacto inmediato de las publicaciones.

Abstract

Scientific and professional journals must clearly define their editorial line and their guidelines for action regarding the process of review and acceptance of the manuscripts they receive. The role of the Editor-in-Chief is very important in these aspects. This paper will review the actions taken in this regard in the journal *Insights into Imaging* that placed the journal in the first quartile by impact factor of journals in the area of imaging and radiology. This narrative emphasizes the importance of critical thinking focused on improving editorial processes, guaranteeing the veracity and authorship of the works, equity, plagiarism control, time adjustment from the receipt to the final decision, simplification of the editorial process, and commitment to foster disruptive articles maintaining a structure focused on the best available evidence. All these measures aim to promote the perceived quality of the journal and the immediate impact of publications.

INTRODUCCIÓN

Miguel de Cervantes decía que "el que lee mucho y anda mucho, ve mucho y sabe mucho". En Medicina también, la lectura y la experiencia son las piezas fundamentales sobre las que desarrollar un pensamiento crítico con el que reconocer las posibles mejoras en la forma como entendemos la enfermedad y sus procesos de prevención, diagnósticos y terapéuticos relacionados.

Puede entenderse el pensamiento crítico como el proceso de analizar y cuestionar el conocimiento existente y establecido con la intención de mejorarlo. En el mundo de la imagen médica, este pensamiento crítico se concreta en la evaluación de la eficacia de todos aquellos procesos en los que la imagen esté involucrada, desde la adquisición con las diferentes modalidades hasta el procesado de los datos, desde la correlación biológica de la radiómica como biomarcador de imagen hasta la orientación terapéutica, y finalmente el tratamiento intervencionista guiado por imagen.

Desarrollar un pensamiento crítico ayuda a mejorar cualquier disciplina y especialidad asistencial. Al preguntarnos sobre cómo mejorar los procesos en base a la evidencia acumulada, como controlar los sesgos significativos que tenemos cuando nos aproximamos a un problema clínico, como adecuar las soluciones implementadas con los nuevos conocimientos acumulados, no hacemos más que tratar de ser más eficientes (y acercarnos a la excelencia) en nuestro trabajo. Es por ello por lo que este acto se hace necesario para mejorar tanto la práctica clínica como la investigación en Medicina. Desarrollar esta habilidad necesita de

Autor para la correspondencia
Luis Martí Bonmatí
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

aprendizaje, práctica y experiencia, y principalmente del reconocimiento propio de la incertidumbre que tenemos pese a los avances científicos tan importantes. Precisamente, un buen ejemplo de la importancia del pensamiento crítico es su contribución a la Medicina de Precisión a través de la Radiología. ¿Por qué debemos contentarnos con un método diagnóstico fiable pero que falla en un 15% de ocasiones, o con un tratamiento que pensamos el más adecuado pero que no es eficaz en casi un 25% de los enfermos?

LA REVISTA

Insights into Imaging pertenece a la familia de revistas promovidas desde la *European Society of Radiology*. Su primera revista en emerger como publicación fue *European Radiology*, considerada como la piedra angular de las que la continuaron. Esta revista se centra principalmente en artículos originales sobre cualquier campo de la Radiología, está situada en el primer cuartil (Q1) de revistas por factor de impacto, y tiene un equipo editorial y asistencial amplio. Por otro lado, la última revista en ver la luz ha sido *European Radiology Experimental*, revista en abierto (*open access*) que tiene un claro perfil metodológico, tecnológico y experimental, estando centrada en la investigación con nuevos equipamientos, estudios experimentales con animales, nuevos materiales y metodología de la investigación.

Insights into Imaging se creó en el año 2010. Desde 2018 ejerzo de Editor Jefe tras un proceso de selección competitivo. Inicialmente, el perfil de la revista estaba muy orientado hacia las publicaciones de base formativas y educacionales, las revisiones clínicas sobre las manifestaciones radiológicas de las enfermedades, y sobre diversos asuntos profesionales y de posicionamiento sobre temas relevantes a la actividad asistencial de los radiólogos (1).

Una característica especial de la revista es su acceso gratuito para los lectores, estando todos los artículos disponibles sin coste alguno en su portal web (*https://www.i3-journal.org/*). Este acceso "en abierto" mejora su difusión e impacta positivamente en los índices de éxito. En contrapartida, la editorial repercute el coste de la publicación sobre los autores. Estos costes, conocidos como APC (de su acrónimo *Article Processing Charge*), suelen financiarse a través de los proyectos de investigación en los que se engloba el trabajo, las ayudas específicas de apoyo a la publicación, los acuerdos pactados entre la editorial y las institucionales, o por los propios autores. El editor dispone, por otro lado, de un número limitado de artículos sin coste APC que utiliza libremente para casos especiales, como sucede con los artículos por invitación o con aquellos que considera de especial relevancia tras la solicitud y justificación por los autores para obtener dicha exención del coste.

EL TRABAJO COMO EDITOR JEFE

Entre las responsabilidades de un Editor Jefe destaca definir la línea editorial que desea dar a la revista. Una de las primeras decisiones críticas fue diferenciar la revista *Insights into Imaging* de las otras dos revistas de la *European Society of Radiology* y dotarla de una línea propia que nos ofreciera mayores posibilidades de éxito. En una revista, como veremos más adelante, el éxito se alcanza cuando el número de lectores de sus artículos y el número de citas que generan sus publicaciones es alto y aumenta cada año. La línea que decidí promover en *Insights into Imaging* fue el pensamiento crítico, es decir, orientarnos hacia los artículos científicos y las revisiones críticas centradas en avanzar hacia una práctica de excelencia en Radiología.

La revista fomenta en sus instrucciones a autores para que le sean remitidos artículos de educación con una visión crítica de la evidencia aceptada (2), y también nuevas estrategias para el desarrollo de una radiología centradas en revisiones críticas, guías de práctica clínica, y políticas sanitarias. Muchos de los trabajos que se reciben son artículos de investigación con el objetivo de alcanzar un impacto clínico de relevancia. Un claro ejemplo de esta línea es que desde un primer momento se apostó también por promover las publicaciones sobre avances disruptivos empleando modelos predictores clínicos desarrollados mediante criterios objetivos y datos radiómicos, utilizando tanto análisis estadísticos como algoritmos de inteligencia artificial (3,4).

Otra decisión inicial fundamental fue definir un flujo de trabajo desde la recepción hasta la evaluación de los artículos que minimizara los tiempos transcurridos hasta la decisión final y que maximizara la probabilidad de que un artículo aceptado tenga un alto impacto en lecturas y citaciones. Así, se definieron los pasos por los que debe pasar un trabajo, desde las instrucciones para autores, la recepción, la valoración por el editor, la revisión por pares, la decisión, el diseño del artículo final y la difusión del trabajo una vez publicado (Figura 1). En todos estos pasos se definieron los criterios establecidos para tratar de minimizar las diversas incertidumbres y discrepancias que todo proceso editorial lleva asociadas.

En este mapa de procesos editoriales (Figura 1) quiero resaltar aquellos aspectos que considero más relevantes. Las instrucciones para los autores deben ser sencillas, comprensibles, y de fácil realización. Deben fomentar el uso de las listas de comprobación, verificando los principales aspectos que serán chequeados en el proceso de revisión editorial, con un proceso para enviar el artículo lo más sencillo posible. La secretaría (*office*) se encargará principalmente de cotejar los aspectos formales del manuscrito, tales como el porcentaje de similitud para evitar plagiarismos plagios?, la adecuación de la gramática inglesa, y el formato de las referencias. Es de destacar que el trabajo de la secretaría anonimizando la información que pudiera desvelar la identidad de los autores a los

revisores en la de-identificación doble ciego se simplificó recientemente (enero 2023) a un sistema de anonimización único ciego, dónde los revisores conocen a los autores pero los autores desconocen la identidad de los revisores. Este sistema único ciego ha disminuido los tiempos de respuesta a primera decisión sin crear efectos indeseados.

en áreas específicas del conocimiento: de tórax y corazón (Christian Loewe, Viena), Sistema Nervioso central (Bela Purohit, Singapur), Abdomen y Pelvis (Emilio Quala, Pádova) y Musculoesquelético (Alberto Vieira, Oporto). El responsable final de las decisiones editoriales es el Editor, no los revisores ni los Editores Asociados.

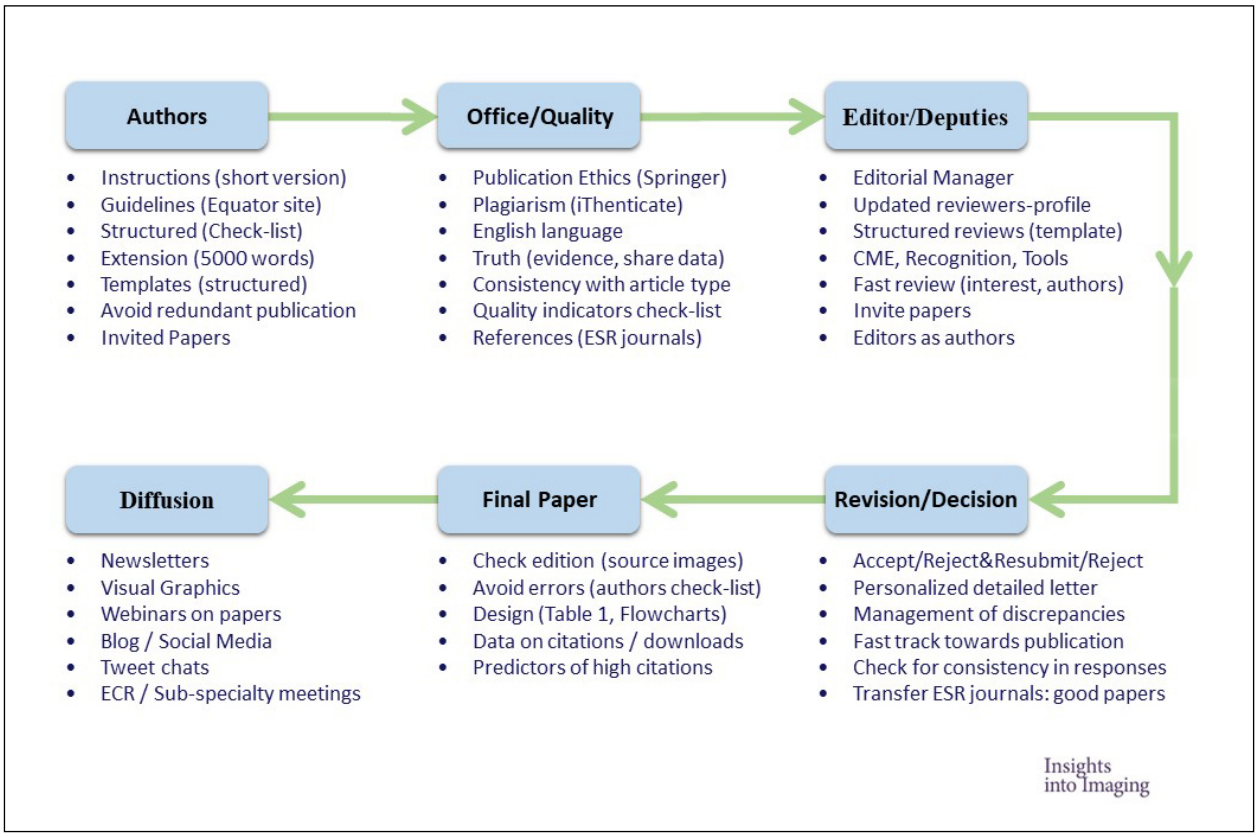


Figura 1. Diagrama de flujo de trabajo del proceso editorial establecido desde los comienzos en 2018.

Una vez recibido el artículo, el trabajo del Editor principalmente se centra en cotejar en el gestor editorial (*Editorial Manager* en nuestro caso) la adecuación del trabajo a la estructura de la revista, la calidad global del trabajo, sus sesgos principales y, caso de pasar estos filtros iniciales, seleccionar los mejores revisores en función de su calidad en revisiones previas y sus perfiles de conocimiento específicos. El Editor es también responsable de invitar para el envío de manuscritos a autores de prestigio y relevancia sobre temas de actualidad. Esta es una tarea que puede de forma manifiesta mejorar el impacto de la revista si estos artículos invitados son disruptivos y pioneros, críticos y llamativos.

La incorporación reciente de cuatro radiólogos de prestigio internacional como Editores Asociados (*Deputy Editors*) ha permitido tanto un mayor reconocimiento de la revista, como una mayor rapidez y fiabilidad en la búsqueda de revisores, y una colaboración colegiada en las evaluaciones de los trabajos. Los Editores Asociados colaboran

Las notificaciones a los autores están siempre personalizadas para expresar con educación y autenticidad los motivos fundamentales que se han seguido hasta la decisión final, gestionando las posibles discrepancias entre revisores. Los Editores Asociados también rechazan artículos de forma rápida si el tema o la metodología se considera fuera del foco y ajena a los criterios de la revista. Todos los Editores puntúan el trabajo de los revisores y del artículo (con una gradación de 1 a 100) para anualmente promocionar a los mejores revisores al Consejo Asesor Científico (*Scientific Advisory Board*) y resaltar los mejores artículos en la página web de la revista.

INDICADORES DE EFICACIA

Una parte relevante del trabajo de la secretaría, editores y revisores puede analizarse midiendo sus tiempos de respuesta para cada eslabón del

proceso editorial y cada artículo. En *Insights into Imaging*, el tiempo desde la recepción hasta la primera decisión tiene una media de 38 días (datos de 2022), con 14 días para la secretaria, 3 días para editores, 11 días para revisores y otros 3 hasta esta decisión.

Los principales motivos para el rechazo rápido de un trabajo se relacionan con la falta de seguimiento de las instrucciones para autores (estructura inadecuada, estilo de referencias equivocado), plagio manifiesto (por encima del 25% tras revisión y cotejado), limitaciones de tamaño muestral (ausencia de cálculo, claramente insuficiente) y discordancias metodológicas (5).

También es motivo de rechazo rápido cuando el tema del trabajo está lejos del interés de la revista (Figura 2).

EL IMPACTO DE LA PUBLICACIÓN

Insights into Imaging se define como una revista internacional, centrada en Europa, que busca la difusión más amplia posible de su contenido. La distribución por países de los artículos enviados para valoración, finalmente publicados y dónde son descargados para leer, permite evidenciar el peso de Europa, Asia-Pacífico (principalmente China), Oriente Medio, América y África (Figura 3). Es importante destacar el cambio en la proporción de trabajos tanto mandados como aceptados desde China. Este país lidera en la actualidad ambas parcelas, reflejando tanto el desarrollo sanitario con la construcción de grandes centros hospitalarios dotados de la última tecnología como la incentivación y financiación gubernamental para la publicación en revistas de alto impacto.

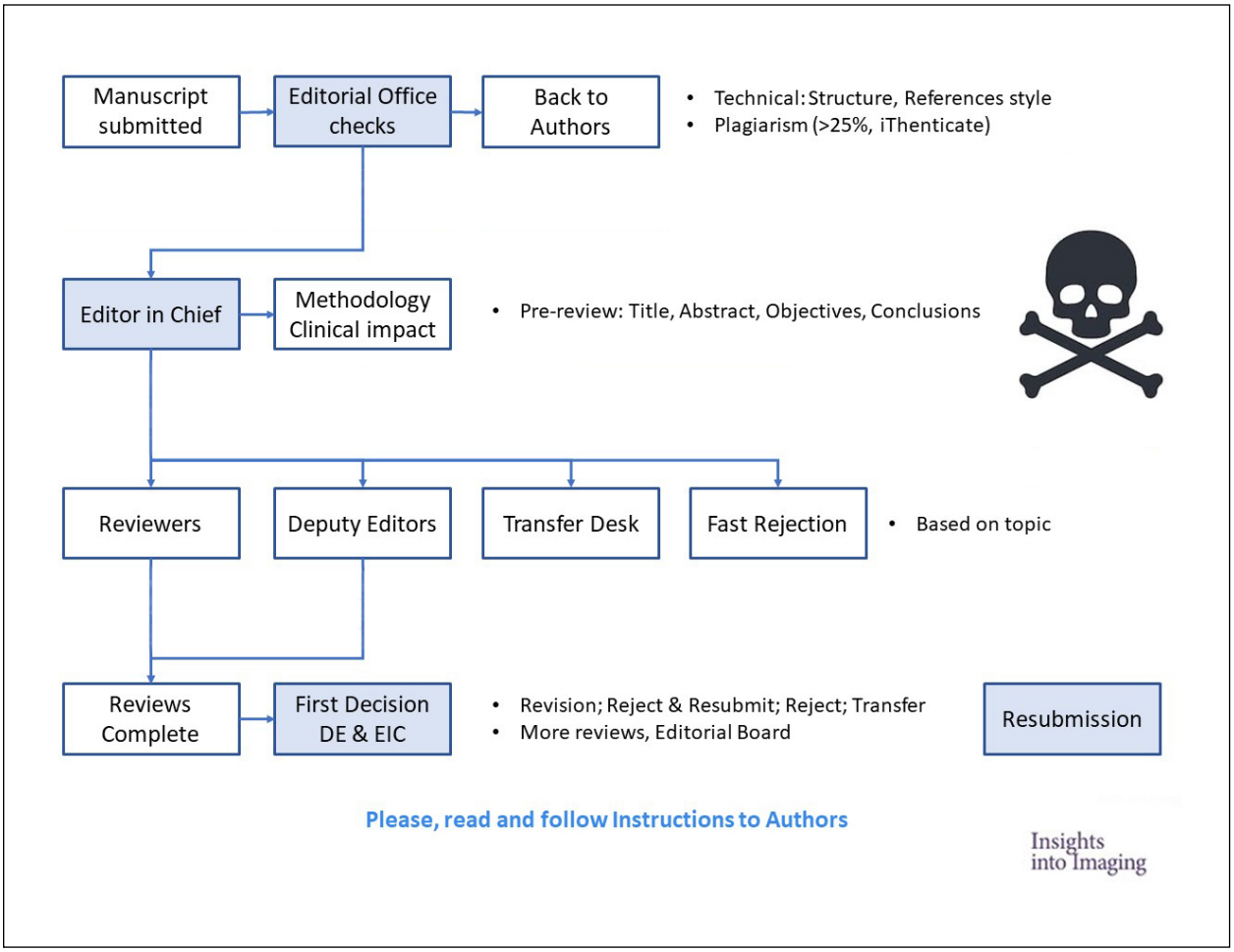


Figura 2. Pasos principales desde la recepción de un trabajo por la Secretaria hasta la decisión final. Se resumen los principales motivos de rechazo en cada uno de los pasos principales.

Para aumentar las posibilidades de publicación, nuestra línea editorial recomienda seguir además las guías para publicar investigaciones en salud EQUATOR Network (https://www.equator-network.org/).

El interés que la revista tiene para los autores se refleja adecuadamente en el número y la progresión de manuscritos que recibe para su posible publicación. Desde mi incorporación en 2018, este número casi se ha quintuplicado (Figura 4).

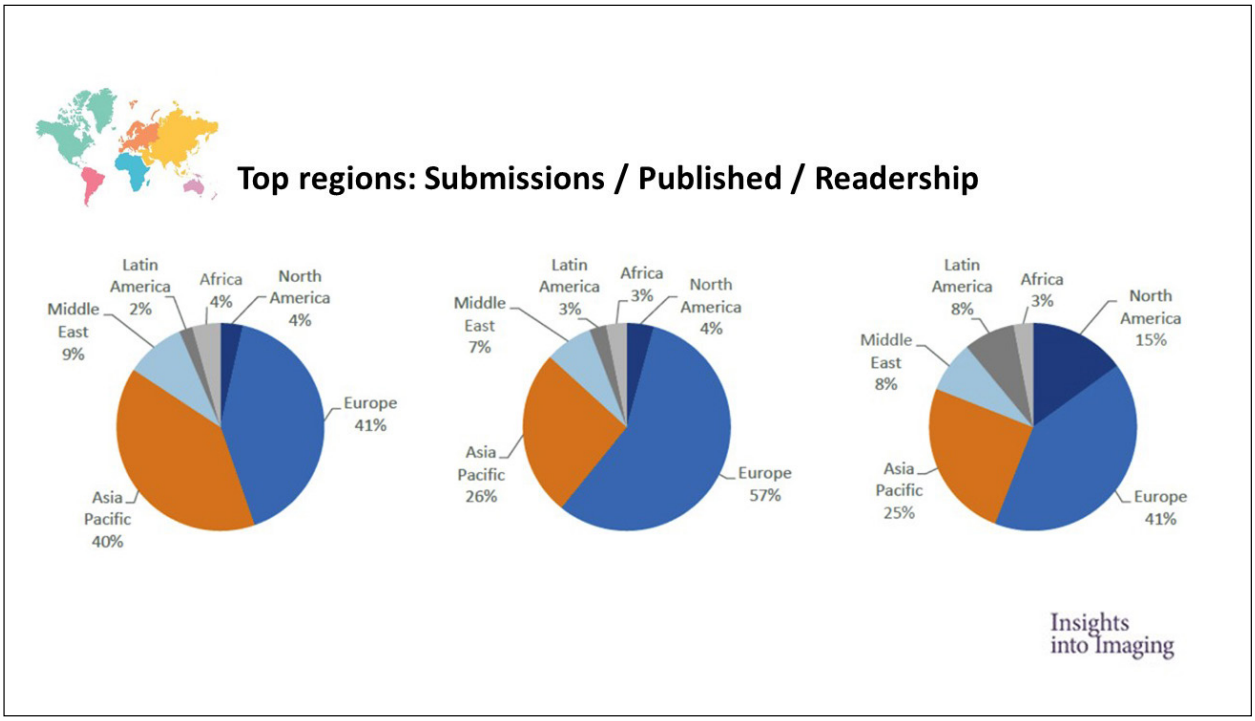


Figura 3. Distribución por regiones de los artículos enviados para valoración, publicados y de los países de descarga de artículos para su lectura (fuente: Equipo editorial de la revista).

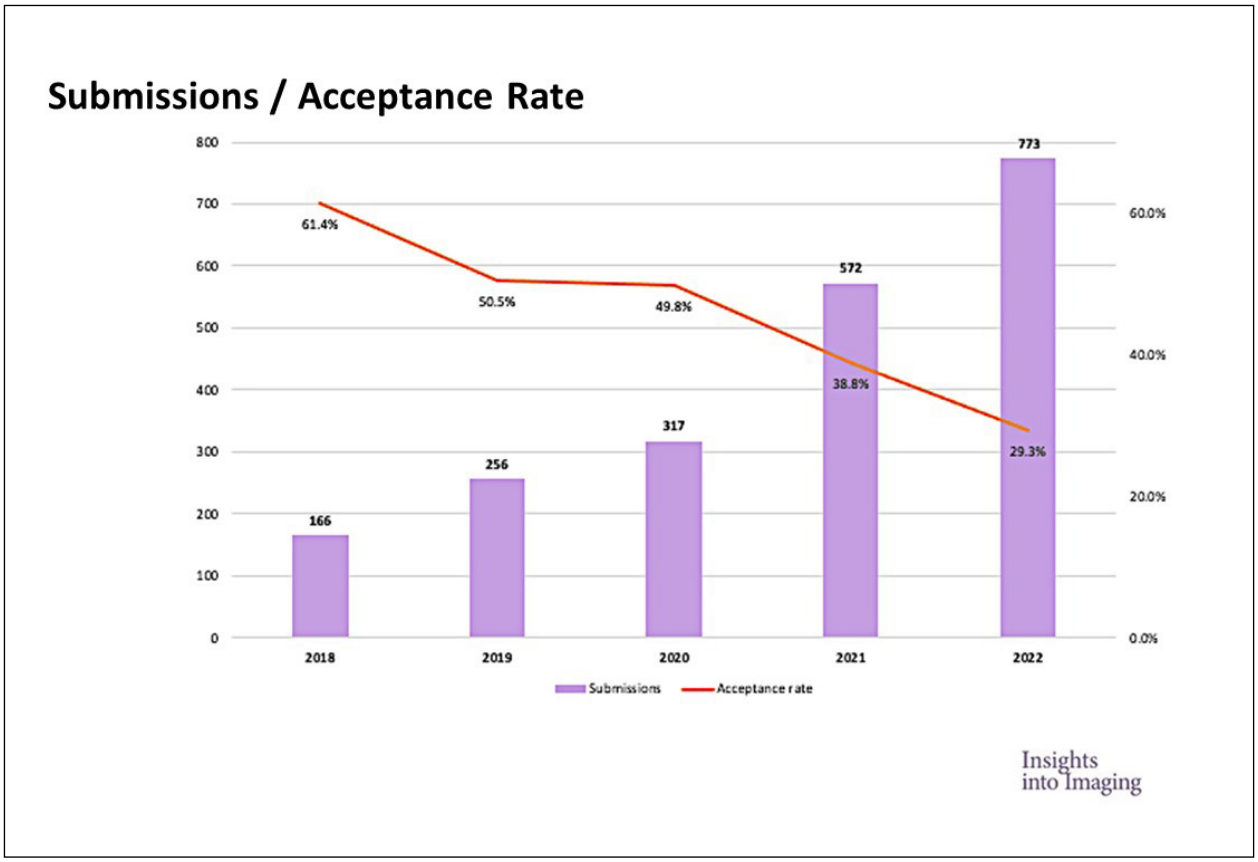


Figura 4. Gráfico temporal (2018-2022) de los manuscritos recibidos (barras) y del índice de aceptación línea). En 2022 se recibieron 773 trabajos para ser evaluados y el ratio de aceptados para publicación disminuyó hasta un 29% (fuente: Equipo editorial de la revista).

El aumento en el número de trabajos recibidos lleva aparejado un considerable aumento en el trabajo editorial. Si en 2018 se recibían una media de 1 trabajo cada 2 días, en 2022 se recibieron de media de 2 trabajos cada día del año. Hubo por tanto que ajustar el proceso editorial a esta nueva carga de trabajo. Entre las medidas tomadas para dar una pronta respuesta a los autores se incluyeron la decisión rápida por el Editor cuando el artículo estaba alejado del foco principal de la revista (por ejemplo trabajos sobre nuevos radiofármacos), la metodología se consideraba inadecuada (por ejemplo trabajos con modelos predictores con inteligencia artificial sin su validación en una muestra independiente de pacientes), sin una intención de generar impacto clínico (por ejemplo sin haber definido el problema clínico que finalmente se quiere mejorar) o casos con series pequeñas (por ejemplo sin suficiente tamaño muestral o con escasa representatividad de la muestra) (5).

El aumento en el número de trabajos recibidos y la necesidad de controlar el número de artículos publicados ha hecho que el índice de artículos rechazados sea cada año más alto. Así, si el porcentaje de artículos aceptados para publicación en 2018 se situaba cerca del 60%, pero descendió por debajo del 30% en 2022. Aunque no existe un porcentaje óptimo, este equilibrio está sujeto a unas exigencias cada vez mayores respecto a la calidad de las publicaciones para de esta forma intentar mantener e incluso mejorar cada año el éxito de la revista respecto a las descargas y las citaciones de sus trabajos.

Las descargas de los artículos están influenciadas por el acceso gratuito a través del portal de la Editorial y por el interés que estos trabajos generan en los lectores y posibles autores. Aunque la revista siempre ha sido de acceso gratuito, las descargas en 2022 multiplicaron por 7,6 las realizadas en 2018 (3,6 frente a 0,5 millones) (Figura 5).

El factor de impacto (IF, del acrónimo en inglés *Impact Factor*) es el parámetro de calidad más universal de una revista. Sólo las revistas publicadas en PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) pueden optar a su baremación por este índice de impacto. Dado que este índice es muy sensible al grupo temático o especialidad, se prefiere conocer el cuartil de la revista, siendo Q1 el correspondiente al grupo de revistas que ocupan el primer 25% del listado. La élite de las revistas de una temática dada se define por aquellas que ocupan el primer cuartil Q1. Durante los primeros años *Insights into Imaging* carecía de factor de impacto, pero en 2020 su primera valoración lo posicionó en este Q1, cuartil que ha mantenido durante los años siguientes (Figura 5).

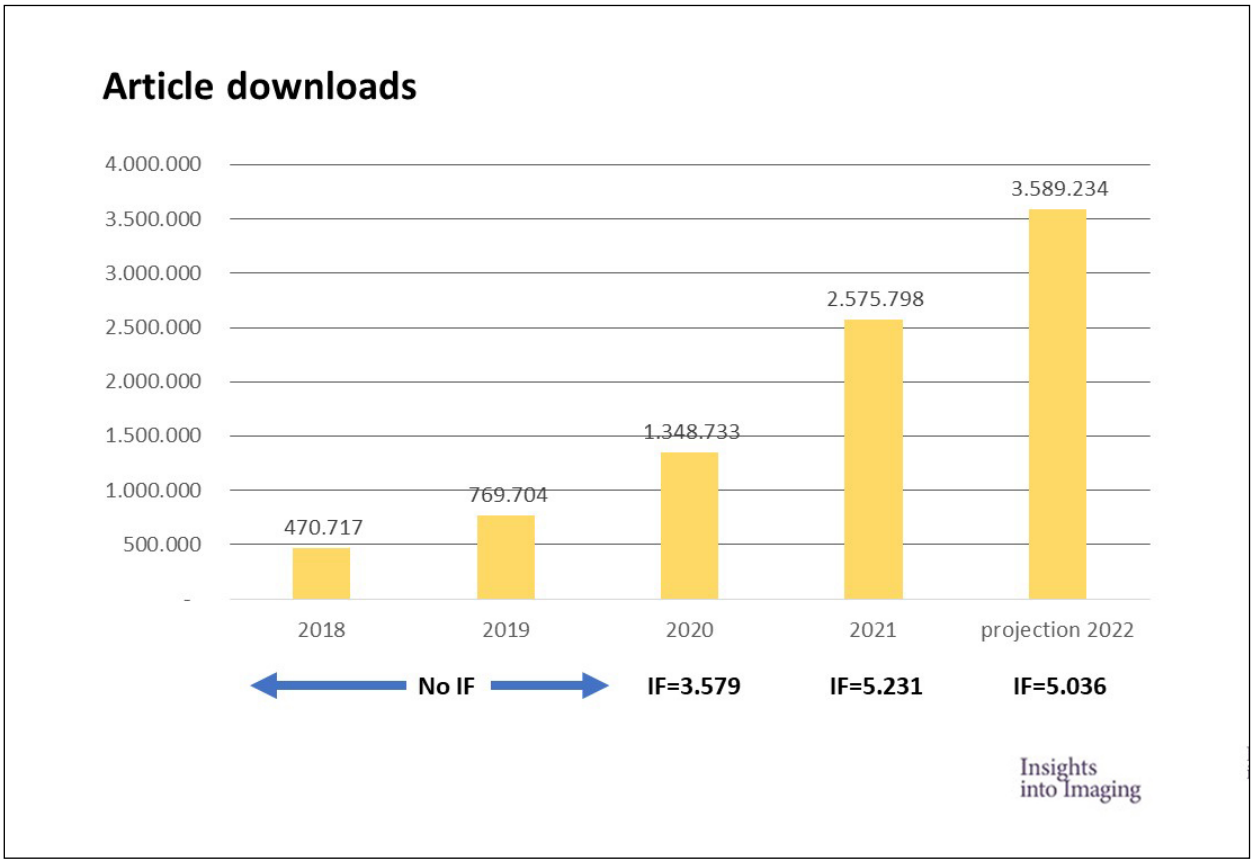


Figura 5. Gráfica de barras de las descargas por año (2018.2022) de artículos de la revista. Para cada año se indica el factor de impacto alcanzado (2018-2019 sin factor de impacto).

La calidad final de una revista se mide por la de los trabajos que publica. Para que estos se descarguen, lean y referencien deben llegar a la mayor cantidad de profesionales y ciudadanos posibles. El acceso en abierto (*Open Access*) favorece desde luego esta difusión. Pero no es la única herramienta. Los noticias por correo electrónico (*Newsletters*), el diseño de la página web de la revista (*https://www.i3-journal.org/*), la utilización de resúmenes gráficos que sinteticen la información principal (*visual abstract, graphic abstract*) son también elementos principales. La comunicación a través de redes sociales y la presencia de la revista y sus Editores en congresos de radiología y subespecialidades radiológicas son factores que promueven la difusión de los contenidos de la revista y atraen a nuevos autores.

CONSIDERACIONES FINALES

Cada revista debe desarrollar su propia línea editorial y sus políticas de revisión y aceptación de trabajos. El pensamiento crítico de los editores debe ir enfocado a mejorar estos procesos editoriales, intentando garantizar la veracidad y la autoría de los trabajos que puede publicar. Es también una responsabilidad importante la equidad, el control del plagio, el ajuste de los tiempos desde recepción hasta la decisión final, la simplificación del proceso editorial, y la apuesta por artículos disruptivos pero con bases sólidas, centradas en la evidencia disponible, promoviendo el uso de la imagen cuantitativa y la inferencia causal (6,7), y que garanticen su impacto inmediato tras la publicación.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrama-Zurián JC, Castelló-Cogollos L, Aleixandre-Benavent R. Trends in scientific research in insights into imaging: a bibliometric review. Insights Imaging. 2019; 10(1): 79.
2. Martí-Bonmatí L. Evidence levels in radiology: the insights into imaging approach. Insights Imaging. 2021; 12(1): 45.
3. Marti-Bonmati L, Koh DM, Riklund K et al. Considerations for artificial intelligence clinical impact in oncologic imaging: an AI-4HI position paper. Insights imaging. 2022; 13(1): 89.
4. Cerdá-Alberich L, Solana J, Mallol P et al. MAIC-10 brief quality checklist for publications using artificial intelligence and medical images. Insights Imaging. 2023; 14(1): 11.
5. Baeza-Delgado C, Cerdá Alberich L, Carot-Sierra J M et al. A practical solution to estimate the sample size required for clinical prediction models generated from observational research on data. Eur Radiol Exp. 2022; 6(1): 22.
6. Martí-Bonmatí L. La radiómica y los biomarcadores de imagen. An RANM. 2019; 136(01): 34-42.
7. Martí-Bonmatí L. Estimaciones de causalidad con imagen médica en oncología. An RANM. 2021; 138(01): 16-23.

Si desea citar nuestro artículo:
Martí-Bonmatí L. Mi experiencia como Editor Jefe de Insights into Imaging. An RANM. 2023;140(01): 17–23. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev02

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev03
Enviado*: 08.11.22 | Revisado: 28.11.22 | Aceptado: 10.12.22
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

ATEROESCLEROSIS Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ATHEROSCLEROSIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Juan Antonio Vargas Núñez[1]; Miguel Yebra Bango[1]; Susana Mellor Pita[1]; Pablo Tutor de Ureta[1]; Pedro Durán del Campo[1]; Raquel Castejón Díaz[1]

1. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid*

Palabras clave:
Ateroesclerosis;
Lupus;
Biomarcadores;
Prevención.

Keywords:
Atherosclerosis;
Lupus;
Biomarkers;
Prevention.

Resumen

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, entre las que se encuentra el lupus eritematoso sistémico (LES), presentan una mayor morbi-mortalidad de origen cardiovascular así como una mayor incidencia de una ateroesclerosis precoz y acelerada en comparación con la población general. Esta afectación no puede explicarse sólo por la presencia de los denominados factores clásicos de riesgo como la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad o tabaquismo, sino que parece depender de factores no clásicos asociados a la enfermedad. El desequilibrio entre el daño y la reparación vascular juega un papel fundamental en el inicio de la lesión arterioesclerótica. Este balance entre daño y reparación puede romperse por factores no bien conocidos que se han asociado a inflamación crónica, estrés oxidativo, tratamientos farmacológicos, alteración en las células implicadas en la reparación del endotelio y en moléculas de regulación inmunitaria. Actualmente se están investigando biomarcadores que ayuden a los clínicos a identificar a aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Abstract

Systemic autoimmune diseases, such systemic lupus erythematosus (SLE), show an increased morbidity and cardiovascular mortality and a higher incidence of early and accelerated atherosclerosis than the general population that cannot be explained only by the presence of classic risk factors such arterial hypertension, mellitus diabetes, hypercholesterolemia, obesity or smoking, but it seems to depend on factors associated with the disease. The imbalance between vascular damage and repair plays a critical role in the initiation of atherosclerotic lesion. This balance may be broken by factors associated with chronic inflammation, oxidative stress, pharmacological treatments, altered molecules and cells involved in the repair of the endothelium. Research is ongoing to identify biomarkers that can help clinicians to predict which SLE patients are the greatest risk for cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Existe un riesgo bien conocido de enfermedad cardiovascular en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que contribuye a la morbimortalidad de esta enfermedad autoinmune sistémica (1,2). El patrón bimodal de mortalidad en el lupus fue descrito inicialmente por Urowitz et al en 1976, que observó que las muertes durante el primer año del diagnóstico eran debidas a la actividad de la enfermedad, pero las producidas más de ocho años después del diagnóstico se relacionaban con episodios cardiovasculares (3).

En el LES se ha observado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares y de la mortalidad de causa vascular, comparados con grupos de edad y sexo similares. Los pacientes con LES tienen 5-6 veces más probabilidades de presentar un síndrome coronario agudo que la población general y se ha descrito que este riesgo se incrementa hasta 50 veces en el grupo de mujeres entre 35-44 años (4).

En el desarrollo de este proceso intervienen diversos mecanismos, como los factores de riesgo tradicionales para la ateroesclerosis (tabaco, dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial), el uso de fármacos como los corticoesteroides, mecanismos inflamatorios y autoinmunes que están presentes en estas patologías, autoanticuerpos, actividad de la enfermedad, moléculas de la inflamación, el tiempo de evolución de la enfermedad y el daño crónico (1) (Tabla 1). Un aspecto de gran interés por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva es la demostración mediante diferentes exploraciones complementarias, de la existencia de una enfermedad cardiovascular subclínica en estos pacientes.

Autor para la correspondencia
Juan Antonio Vargas Núñez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
C/ Joaquín Rodrigo 1 · 28222 Majadahonda-Madrid
Tlf.: +34 661 786 885 | E-Mail: juanantonio.vargas@uam.es

Tabla 1. Factores de riesgo implicados en la aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

TRADICIONALES
Hipertensión arterial
Dislipemia (aumento de LDL-colesterol, aumento triglicéridos)
Obesidad
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Edad
Sexo masculino
Menopausia
Enfermedad renal crónica secundaria a nefritis lúpica
NO TRADICIONALES
Actividad de la enfermedad
Duración de la enfermedad
Mayor edad en el momento del diagnóstico
Daño orgánico acumulado
Síndrome metabólico
Resistencia a la insulina
Hiperhomocisteinemia
Corticoides (dosis y duración)
Uso de hidroxicloroquina (protector)
Estrés oxidativo
Autoanticuerpos (anticuerpos antifosfolípidos)
Inmunocomplejos
Citocinas proinflamatorias
Moléculas de adhesión
Disminución de células progenitoras endoteliales

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Hay estudios que proporcionan evidencia clínica del aumento de la incidencia de sufrir un evento coronario de los pacientes con LES, estimándose en un 10%. En concreto, Manzi et al (4) comprobaron que las mujeres con LES entre 35 y 44 años tenían 50 veces más frecuencia de padecer un infarto de miocardio que las mujeres de la misma edad y semejantes factores de riesgo de la cohorte del estudio Framingham. Estos autores concluyeron que la enfermedad cardiovascular era siete

veces más frecuente en LES que en la población general. En series posteriores se ha observado una incidencia de 10,9% de eventos cardiovasculares de origen arteriosclerótico, independientemente de los factores de riesgo clásicos, enfermedad cardiovascular previa o insuficiencia renal (5-7).

Múltiples estudios epidemiológicos han identificado un riesgo significativamente elevado de muerte debido a enfermedades cardiovasculares. En un metaanálisis reciente con 15 artículos evaluados (8), cifra la tasa estandarizada de mortalidad por todas las causas de muerte por episodios cardiovasculares en 2,2. Moreno-Torres et al basándose en el registro nacional español de altas hospitalarias concluye que las enfermedades cardiovasculares, junto a infecciones y neoplasias son la causa principal de admisiones y de mortalidad (9).

A la vista de todos estos datos, cabe plantearse por qué el sistema cardiovascular de los pacientes con LES es tan vulnerable y cuál es la relación entre el LES y la ateroesclerosis. Existen estudios que sugerían un aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Así Petri et al (10) estimaron la prevalencia de los factores "clásicos" en una cohorte de 225 pacientes con LES, demostrando que el 53% tenían 3 o más de los 7 factores de riesgo considerados. Al comparar pacientes lúpicos con afectación coronaria con aquellos que no la tenían, Manzi et al (4) observaron mayor hipercolesterolemia en los pacientes lúpicos con afectación coronaria. Del mismo modo, Petri et al (10), concluyen un aumento significativo del porcentaje de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad en los pacientes con evidencia de patología cardiovascular frente a los que no estaban afectados.

Estos estudios sugieren que los pacientes con LES tienen más factores de riesgo que la población general y, en consecuencia, más enfermedad coronaria, aunque se ha demostrado que estos factores de riesgo por sí solos, no explican el gran incremento de incidencia de eventos vasculares (11). Al mismo tiempo se ha observado que los pacientes con LES necesitan menos factores de riesgo de los llamados clásicos para desarrollar enfermedad isquémica coronaria, por lo que debe existir una actividad aterogénica dada por la propia enfermedad (1). Los algoritmos basados solo en factores de riesgo cardiovascular tradicionales (SCORE) infraestiman el verdadero riesgo de los pacientes con LES.

ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Dada la elevada incidencia de enfermedad coronaria y relevancia pronóstica de la misma en pacientes con LES, parece justificado la identificación precoz de ateroesclerosis subclínica a distintos niveles, preferiblemente con técnicas no invasivas y de fácil aplicación en la práctica diaria (Tabla 2).

Tabla 2. Técnicas no invasivas para el estudio de la ateroesclerosis subclínica.

Índice tobillo-brazo
Placa carotídea
TC arterias coronarias
Estudio de función endotelial (vasodilatación mediada por óxido nítrico)
Grosor íntima-media
Velocidad onda de pulso (rigidez arterial)

Entre estas técnicas, se encuentra el índice tobillo-brazo (ITB) que se trata de un método reproducible con una alta sensibilidad y especificidad para detectar enfermedad arterial periférica. Hay estudios como el de Papamichael et al (12) en el año 2000, que sugieren que podría ser un predictor de ateroesclerosis coronaria y eventos cardiovasculares y una herramienta útil para la detección precoz de ateroesclerosis en la población general. Respecto al LES, Theodoridou et al (13) en 2003, midieron el ITB en 91 pacientes con LES con una media de edad de 39 años y demostraron que a pesar de tratarse de pacientes jóvenes tenían una prevalencia de ITB patológico del 37%, lo que sugiere patología vascular asintomática.

Existen diversos estudios que han valorado la existencia de placa carotidea mediante ecografía modo B. Roman et al (14) compararon la prevalencia de placa carotidea en una cohorte de mujeres con LES y un grupo control ajustado por edad, sexo, raza y presión arterial. Los pacientes con LES tenían una prevalencia significativamente más alta de placa carotidea en todos los grupos de edad respecto a los controles. Hallazgos similares se encontraron en el estudio de Ahmad et al (15) con 200 mujeres con LES y 100 controles y en la cohorte de Pittsburg de Manzi et al (16), en la que determinaron la prevalencia de placa carotidea en 175 mujeres con LES. Roman et al (17), estudió la existencia de placa carotidea en 159 pacientes y analizó la existencia de nuevas placas o la progresión de estas en un seguimiento ecográfico de 3 años. Los resultados mostraron una tasa de progresión de 10% por año, dato que es más alto que el 5% de los individuos controles. En este estudio, también intentaron correlacionar la existencia de placa y la progresión de esta con diversas variables para intentar encontrar factores predictores de progresión de la ateroesclerosis y encontraron significación estadística con la edad al diagnóstico de LES, la duración de la enfermedad y los niveles de homocisteína.

Otro método empleado para detectar enfermedad coronaria asintomática es la determinación mediante tomografía computarizada (TC) del

depósito de calcio en las arterias coronarias, que es un marcador de ateroesclerosis. Hay estudios que han demostrado que la calcificación coronaria y, por tanto, la ateroesclerosis asintomática, es más frecuente en pacientes con LES que en individuos sanos (18,19,20).

Trabajos realizados por Bruce et al (21) y por Nikpour et al (22) sugirieron que el estudio de la perfusión miocárdica mediante SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) podría ser un predictor de enfermedad coronaria, aunque al realizar una arteriografía a los pacientes con defectos de perfusión, se identificaron estenosis significativas en tan sólo el 38% de los pacientes (23).

Por otra parte, Moschetti et al (24) describe el importante papel que juega el endotelio en la patogénesis de la ateroesclerosis subclínica. Se han validado varias técnicas que determinan la función endotelial en la población general, midiendo la repuesta de la célula endotelial a estímulos farmacológicos o fisiológicos. Existen trabajos que demuestran esta disfunción endotelial determinada mediante la disminución de la dilatación mediada por flujo en pacientes con LES (25,26,27). Una de estas técnicas mide la vasodilatación endotelial mediada por óxido nítrico, en respuesta a la isquemia inducida cuando se hincha un manguito de presión, demostrando la asociación de la disfunción endotelial con la actividad de la enfermedad y la ateroesclerosis en pacientes con LES (25).

El grosor íntima-media (GIM) en arteria carótida común determinado mediante ecografía doppler ha sido aceptado como marcador precoz de ateroesclerosis subclínica (28) y parece estar asociado a incremento de riesgo de infarto de miocardio e ictus (29). En los pacientes con LES el papel del GIM ha sido más debatido. Son muchos los trabajos que han comparado las medidas de GIM en paciente con LES y en controles de características similares. Varios de estos trabajos han obtenido diferencias significativas, encontrando que el GIM era mayor en pacientes lúpicos y que aumentaba con la edad y con la mayor duración de la enfermedad, por lo que todos ellos propusieron que éste último parámetro sea utilizado para detectar estadios tempranos de ateroesclerosis subclínica (28, 30, 31 ,32, 33).

Por último, la velocidad de onda de pulso (VOP) mide elasticidad arterial, lo cual es importante porque alteraciones de la elasticidad arterial pueden traducir de forma precoz cambios que predispongan al desarrollo de patología vascular. Un metaanálisis de diecisiete estudios reveló que un incremento de la velocidad de onda pulso de 1m/s puede aumentar el riesgo cardiovascular en más de un 14% (34). Selzer et al (35) en 2001 fueron unos de los primeros en realizar un trabajo que evaluaba los factores de riesgo asociados con la pérdida de elasticidad arterial medida por VOP en mujeres con LES. Observó que la VOP estaba aumentada en los pacientes con mayor número de factores de riesgo CV previos. Posteriormente, el mismo autor demostró que la rigidez arterial estaba asociada con la edad, la presión arterial sistólica, enfermedad renal y otros marcadores como niveles elevados de C3, leucopenia e hiperinsulinemia (36). Tso et al (37) realizaron un estudio similar, cuyo objetivo era identificar la relación entre la VOP y los factores cardiovasculares, así como Shang et al (31) que evaluaron la relación entre la elasticidad arterial, la actividad de la enfermedad y el daño orgánico producido por el LES. En ambos estudios, las pacientes tenían incrementada la VOP en comparación con los controles y se correlacionaba con el índice de actividad del LES (SLEDAI) y con el índice de daño orgánico (SLICC/ACR). En un trabajo español de Sabio et al (38), se concluyó que los pacientes con LES y síndrome metabólico tenían mayor VOP comparados con aquellos sin síndrome metabólico, lo que sugiere que el síndrome metabólico debe contribuir al desarrollo de ateroesclerosis acelerada en el LES.

ATEROESCLEROSIS Y ACTIVIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Parece claro que en el LES existe un aumento del riesgo de ateroesclerosis y aunque existen estudios que han demostrado un incremento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en estos pacientes, otros sugieren que el incremento del riesgo no es sólo atribuible a éstos y que existe un factor adicional que es la propia enfermedad y los factores relacionados con ella.

Hay trabajos importantes en los que también se relaciona un índice SLICC/ACR alto con la presencia de estenosis coronaria en angiografía y con incremento en el GIM (16,23). En el trabajo de Maksimowickz et al (39), observaron un aumento de la incidencia de placa carotidea no explicado por los factores de riesgo convencionales e identificaron la edad, la tensión arterial sistólica, los niveles de C3 elevados y una puntuación superior a 3 en el índice de daño orgánico como factores independientes para el desarrollo de arteriosclerosis. Otros estudios han relacionado el incremento de C3 con aumento de la velocidad onda-pulso (36) y con la rigidez arterial (31,37). En la población general, estudios como el de Muscari et al (40) han identificado también niveles de C3 como factor de riesgo independiente de infarto agudo de miocardio en hombres sin eventos isquémicos previos. Urowitz et al (5) identificaron como factores de riesgo relacionados con el LES, la presencia de vasculitis y de afectación neuropsiquiátrica. La enfermedad renal y el desarrollo de nefritis lúpica han sido asociadas con hipertensión e incremento del riesgo de arterioesclerosis. Muchos estudios han encontrado que la proteinuria mantenida está asociada al desarrollo de ateroesclerosis subclínica en el LES (14,41). La creatinina ha sido identificada como factor de riesgo por Maksimowickz--McKinnon et al (39), y en un estudio posterior de Thompson et al (42), como predictor independiente de progresión del GIM en pacientes con LES, sugiriendo que el daño renal contribuye o es un marcador de progresión de enfermedad cardiovascular.

Un factor importante a tener en cuenta en el desarrollo de ateroesclerosis en el LES es la relación con el tratamiento. El papel de los corticoides en el desarrollo de ateroesclerosis es controvertido. Por un lado, existen estudios que relacionan el tratamiento con corticoides con mayor ateroesclerosis, basándose en que la terapia con esteroides empeora los factores de riesgo clásicos, aumentando la incidencia de hipertensión, diabetes y empeorando el perfil lipídico (43) y que dosis altas de corticoides estaban asociadas a un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular después de ajustar por la actividad y duración de la enfermedad (44). Sin embargo, otros observaron que una terapia intensiva mejoraba los mecanismos de inflamación del LES que también están implicados en el desarrollo de la ateroesclerosis (14). Por otra parte, los antipalúdicos (hidroxicloroquina) parecen ser "protectores" (1) por mejorar la afinidad entre la insulina y su receptor, mejorar el perfil lipídico y la disfunción endotelial, así como contribuir a la inhibición de la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico).

CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Un aspecto de crucial importancia para preservar la integridad del endotelio y prevenir la formación de la placa tras un daño vascular es el mantenimiento de una reparación vascular normal. La reparación vascular está mediada principalmente por las células progenitoras endoteliales (CPE) derivadas de médula ósea, que en respuesta a señales de estímulo indicativas de daño vascular son capaces de migrar a sangre periférica, proliferar y diferenciarse a células endoteliales maduras. Los individuos con disminución de CPE circulantes tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los individuos con números normales de CPE (45) y la disminución de CPE se ha asociado con ateroesclerosis subclínica (46). En pacientes con LES existen varios estudios que describen una reducción del número de CPE e incluso una funcionalidad celular alterada (47), sugiriendo a las CPE como un posible marcador de daño endotelial (48) y de ateroesclerosis subclínica (49,50).

CONCLUSIONES

En el lupus eritematoso sistémico está demostrado que existe una ateroesclerosis precoz y acelerada que se manifiesta en forma de enfermedad cardiovascular. En la evaluación de estos pacientes se deben tener en cuenta factores de riesgo tradicionales, así como los tratamientos administrados y la actividad de la enfermedad, relacionados con la existencia de inflamación crónica. Es fundamental la demostración de enfermedad subclínica, dadas las implicaciones terapéuticas y pronósticas que plantea, a través de la investigación de biomarcadores que permitan identificar a aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y en los que se debe considerar el cambio de estilo de vida y el uso racional de hidroxicloroquina, ácido acetilsalicílico a dosis bajas, IECAs/ARA II y estatinas / fibratos.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y profesionales de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación Española Medicina Interna (FEMI 2020) a través del proyecto "Nutrición de precisión en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y con síndrome metabólico" y por el proyecto "Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precision" (METAINFLAMACIÓN, Ref: Y2020/BIO-6600) de la Comunidad de Madrid.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Immunol Res. 2021; 2(3): 157-172.
2. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol. 1995; 22(7): 1259-1264.
3. Urowitz M, Bookman A, Koehler B, Gordon D, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976; 60(2): 221-225.
4. Manzi S, Meilahn E, Rairie J et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with Framingham study. Am J Epidemiol. 1997; 145(5): 408-415.
5. Urowitz M, Ibañez D, Gladman D. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: Prevalence and risk factors. J Rheumatol. 2007; 34(1): 70-75.

6. Samuelsson I, Parodis I, Gunnarson I et al. Myocardial infarctions, subtypes and coronary atherosclerosis in SLE: a case-control study. Lupus Sci Med. 2021; 8(1): e000515.
7. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. American J Cardiol. 2004; 93(2): 198-200.
8. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. Lupus. 2016; 25(7): 727-734.
9. Moreno-Torres V, Tarín C, Ruiz-Irastorza G et al. Trends in hospital admissions and death causes in patients with systemic lupus erythematosus: Spanish national registry. J Clin Med. 2021; 10(24): 5749.
10. Petri M, Pérez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1992; 93(5): 513-519.
11. Ballocca F, D´Ascenzo F, Moretti C et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(11): 1435-1441.
12. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2000; 86(6): 615-618.
13. Theodoridou A, Bento L, D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GRV. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. Ann Rheumatic Dis. 2003; 62(12): 1199-1203.
14. Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349(25): 2399-2406.
15. Ahmad Y, Bruce IN. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2004; 31(5): 841-843.
16. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999; 42(1): 51-60.
17. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 56(10): 3412-3419.
18. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349(25): 2407-2415.
19. Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. J Rheumatol. 2008; 35(7): 1300-1306.
20. Yiu KH, Wang S, Mok MY et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009; 36(10): 2212-2227.
21. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. J Rheumatol. 2000; 27(10): 2372- 2377.
22. Nikpour M, Gladman DD, Ibañez D, Bruce IN, Burns RJ, Urowitz MB. Myocardial perfusion imaging in assessing risk of coronary events in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009; 36(2): 288-294.
23. Sella EM, Sato EI, Leite WA, Oliveira JA, Barbieri A. Myocardial perfusion and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2003; 62(11): 1066-1070.
24. Moschetti L, Piantoni S, Vizzardi E et al. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: a common trigger for different microvascular diseases. Front Med. 2022; 9: 849086.
25. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F Jr, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002; 29(2): 292-297.
26. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. Circulation. 2004; 110(4): 399-404.
27. Valdivielso P, Gómez-Doblas JJ, Macias M et al. Lupus-associated endotelial dysfunction, disease activity and arteriosclerosis. Cli Exp Rheumatol. 2008; 26(5): 827-833.
28. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. Vasc Med. 2004; 9(1): 46-54.
29. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999; 340(1): 14-22.
30. De Leeuw K, Smit AJ, De Groot E, Van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Atherosclerosis. 2009; 206(2): 546-550.
31. Shang Q, Tam LS, Li EK, Yip GW, Yu CM. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2008; 17(12): 1096-1102.
32. Colombo BM, Murdaca G, Caiti M et al. Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1108: 121-126.
33. Wu G-C, Liu H-R, Leng R-X et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2016; 15(1): 22-37.
34. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(13): 1318-1327.
35. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. Hypertension. 2001; 37(4): 1075-1082.
36. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women

with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2004; 50(1): 151-159.
37. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005; 14(11): 878-883.
38. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatology. 2009; 36(10): 2204-2211.
39. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. J Rheum. 2006; 33(12): 2458-2463.
40. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. Am J Med. 1995; 98(4): 357-364.
41. Manger K, Kusus M, Forster C et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. Ann Rheum Dis. 2003; 62(9): 846-850.
42. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008; 58(3): 835-842.
43. Bulkley BH, Roberts W. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. Am J Med. 1975; 58(2): 243-264.
44. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: Independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum. 2008; 59(2): 169-175.
45. Werner N, Kosiol S, Schiegl T et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2005; 353(10): 999-1007.
46. Chironi G, Walch L, Pernollet MG et al. Decreased number of circulating CD34+KDR+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis. Atherosclerosis. 2007; 191(1): 115-120.
47. Baker JF, Zhang L, Imadojemu S et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in SLE in the absence of coronary artery calcification. Rheumatol Int. 2012; 32(4): 997-1002.
48. Robak E, Kierstan M, Cebula B et al. Circulating endothelial cells and angiogenic proteins in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009; 18(4): 332-341.
49. Castejón R, Jiménez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M. Metabolic syndrome is associated with decreased circulating endothelial progenitor cells and increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016; 25 (2): 129-136.
50. Castejón R, Jiménez-Ortiz C, Valero-González S, Rosado S, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2014; 53(4): 631-638.

Si desea citar nuestro artículo:
Vargas Núñez JA, Yebra Bango M, Mellor Pita S, Tutor de Ureta P, Durán del Campo P, Castejón Díaz R. Ateroesclerosis y lupus eritematoso sistémico. An RANM. 2023;140(01): 24–30. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev03

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.org01
Enviado: 21.02.23 | Revisado: 05.03.23 | Aceptado: 25.03.23

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

ORIGINAL

LOS POLIMORFISMOS EN LA UTEROGLOBINA Y EN IL2R ESTÁN ASOCIADOS CON EL DAÑO ARTICULAR Y/O LA CIRUGÍA ARTICULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

UTEROGLOBINE AND IL2R POLYMORPHISMS ARE ASSOCIATED WITH ARTICULAR DAMAGED AND SURGICAL JOINT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natividad Oreiro[1]; Rafael Cáliz[2]; Alejandro Balsa[3]; Jose Luis Andreu[4]; Raimon Sanmartí[5]; Francisco J. Blanco[1]

1. *Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Universidad de A Coruña. A Coruña Spain*
2. *Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain*
3. *Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain*
4. *Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain*
5. *Hospital Clinic, Barcelona, Spain*

Palabras clave:
Artritis Reumatoide;
Uteroglobina;
IL2R.

Keywords:
Rheumatoid arthritis;
Uteroglobin;
IL2R.

Resumen

Introducción y Objetivos. De todas las manifestaciones clínicas que marcan el pronóstico de un paciente con Artritis Reumatoide (AR) el daño radiológico se considera una de las variables importantes. En los últimos años además de los marcadores clínicos y de laboratorio cada vez cobra un mayor interés el conocimiento de la influencia que pueden tener los factores genéticos en su capacidad predictiva en el pronóstico de la enfermedad. En esta línea estudios previos han reportado distintos resultados sobre los polimorfismos en diferentes genes asociados con el daño radiológico en esta patología. El objetivo de este estudio fue evaluar la implicación de las variables clínicas, analíticas y genéticas en el daño radiológico en una población española con Artritis Reumatoide.

Metodología. Se incluyeron 632 pacientes de la población española con Artritis Reumatoide. El genotipado de las variaciones en un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polimorphism) se llevó a cabo utilizando una micromatriz de oligonucleótidos. Se realizaron análisis de asociación de alelos y genotipos con el daño articular y una prueba de asociación de haplotipos.

Resultados. Este estudio incluye retrospectivamente 604 pacientes españoles con Artritis Reumatoide con erosiones articulares y 616 con algún tipo de cirugía debido a la enfermedad. El polimorfismo A587G (rs3741240) en el gen de la Uteroglobina se asoció con un mayor daño radiológico definido por el fenotipo RX2 (erosiones múltiples en manos y pies) y cirugía debido a la Artritis Reumatoide (OR 1.6 y 1.7 respectivamente). El polimorfismo C4599T (rs3218253) en IL2R se asoció también con el fenotipo RX2 (OR 2.95). Dentro de las variables analíticas y clínicas hemos encontrado que la duración de la enfermedad, el número de articulaciones dolorosas, la VSG, el FR y los ACPA se han asociado de manera significativa con el daño articular.

Conclusiones. Estos resultados demuestran que el polimorfismo A587G y C4599T en los genes de la Uteroglobina e IL2R respectivamente están asociados con el daño radiológico en una población española con Artritis Reumatoide.

Abstract

Introduction and Objectives. Of all clinical manifestations that mark prognosis of a patient with RA, radiological damaged is considered one of the most important variables. In addition to clinical and laboratory markers are increasingly studying the influence of genetic factors in the predictive ability of the RA forecast. Previous studies have reported misleading results about polymorphisms in different genes associated with radiological damage in RA. The aim of this study was to assess the involvement of the clinical, analytical and genetic variables in the radiological damage in a Spanish RA population.

Methods. Six hundred thirty-two Spanish RA patients were included. SNP genotyping was performed using an oligonucleotide microarray. Allele and genotype association analyses with articular damage and a haplotype association test were performed.

Autor para la correspondencia
Francisco J. Blanco
Servicio de Reumatologia. Hospital Universitario A Coruña
C/As Xubias, S/N · 15006 A Coruña, Spain
Tlf.: +34 981 17 63 99 | E-Mail: fblagar@sergas.es

Results. This study includes retrospectively 604 Spanish RA patients with articular erosions and 616 with surgery due to RA. The A587G polymorphism (rs3741240) in uteroglobin gene was associated with increased radiological damage defined by phenotypes RX2 (multiple erosions on hands and feet) and surgery due to RA (OR 1.6 and 1.7 respectively). IL2R polymorphism was associated with RX2 phenotype (OR 2.95). Disease duration, painful joints, ESR, RF and ACPA are the analytical and clinical variables significantly associated with articular damage.
Conclusions. These results demonstrate that the A587G and C4599T polymorphism in uteroglobin and IL2R genes respectively are associated with radiological damage in a Spanish RA population.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico y sistémico que puede afectar a muchos tejidos y órganos donde a nivel articular el transcurso de esta enfermedad conduce a menudo a la destrucción del cartílago articular y/o a la anquilosis de las articulaciones. El objetivo terapéutico general en la AR es controlar los síntomas tales como el dolor y la inflamación articular, prevenir la pérdida funcional y retrasar o controlar la progresión del daño a nivel de las articulaciones (1).

El daño radiológico es un dato que representa el efecto acumulativo de la actividad de la enfermedad en las articulaciones y es por esta razón por lo que es importante hacer un buen seguimiento de los pacientes a pesar de que no disponemos de la información suficiente de cómo poder abordar esta búsqueda (2). El desarrollo de las erosiones articulares lleva un tiempo real, aunque en algunas ocasiones se produce mediante un proceso completamente subclínico e incluso en un tiempo muy corto, y esto es por lo que podemos explicar en algunos casos un diagnóstico no tan infrecuente como es el de una AR de inicio erosiva.

Posteriormente el curso de la enfermedad puede variar también de manera considerable de un paciente a otro (tanto en términos de nivel de gravedad de daño radiológico como de rapidez del desenlace).

Esto significa que para poder seleccionar a los candidatos adecuados e implementar terapias más agresivas en una etapa temprana de la patología sería de importante ayuda disponer de predictores de marcadores radiográficos de progresión (3). Actualmente en la práctica clínica existen ciertos marcadores que nos pueden orientar para tomar decisiones terapéuticas, pero todavía en este momento los resultados son pobres en esta área. Hasta el momento los factores pronósticos eficientes que nos permiten predecir el desenlace en la AR se basan principalmente en la correlación entre las variables clínicas y los desenlaces (4).

Marcadores clínicos como los autoanticuerpos y los reactantes de fase aguda son útiles para definir el pronóstico en las primeras etapas de la AR; no obstante para conocer el curso de la enfermedad y su pronóstico a largo plazo lo ideal es que los marcadores no varíen y en este sentido reseñamos la importancia y en general la mayor fiabilidad que pueden aportar los factores genéticos. Además de estos últimos debemos tener en consideración a los SNPs (single nucleotide polimorphism) los cuales son fácilmente evaluables en estudios poblacionales ya que suelen ser abundantes a nivel del genoma y relativamente fáciles de detectar en su estudio. Las variaciones en un solo nucleótido o SNP son las que condicionan que cada individuo sea diferente a otro respecto a la susceptibilidad a padecer distintas enfermedades, al pronóstico de la enfermedad y a la respuesta a fármacos entre otros.

En la revisión de la literatura encontramos que ciertos genes tales como son el HLA-DRB1, la estromelisina, PTPN22, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, IL-4 y la IL-13 ya se han asociado previamente en algunos estudios con el daño articular (5, 6, 7, 8). Además se ha constatado la relevancia que tiene el epítopo compartido y en particular el gen HLA-DRB1*0401 dado que está asociado en general con una mayor agresividad de esta patología y con el desarrollo de erosiones. De igual forma en otro trabajo se observó que aquellos pacientes con el polimorfismo 1858T en el gen PTPN22 tenían una puntuación Larsen más alta y con un mayor daño articular en consecuencia (9). Cantagrel y colaboradores también demostraron en un estudio realizado en AR con dos años de seguimiento en 108 pacientes, que el SNP IL1B 3954T (rs1143634) aumentaba el riesgo de desarrollar erosiones y esto similar a lo hallado en otro estudio pero en el polimorfismo IL1B-511 (rs16944).

La capacidad de un SNP simple para predecir el riesgo de la AR y su agresividad suele ser bastante pequeña, pero puede aumentar significativamente con la combinación de múltiples SNP y parámetros clínicos y/o analíticos. La tecnología de la que ahora disponemos para evaluar el ADN es capaz de llegar a detectar múltiples SNPs en un solo estudio y esto nos va a permitir de una manera sencilla y rentable obtener diferentes modelos predictivos. En los últimos años el avance en esta línea fue enorme y esto permitió mejorar el conocimiento en la susceptibilidad genética en la AR. Además como ya he mencio-

nado con anterioridad, en esta patología un apartado relevante es el conocimiento de la agresividad y severidad de la misma (en términos de daño estructural, de desarrollo de erosiones óseas y prótesis articulares o cirugía).

En base a esto lo que hemos intentado es realizar un estudio que nos aporte suficiente información (polimorfismos genéticos, variables clínicas y de laboratorio) al inicio de la enfermedad acerca de la evolución radiográfica de la AR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Entre mayo del 2006 y enero del 2008 se realizó una revisión exhaustiva de manera retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con Artritis Reumatoide (Anexo 1-Cuaderno de Recogida de Datos) incluyendo una cohorte final de 632 pacientes españoles que cumplían los criterios de clasificación ACR de 1987 (en ese momento no disponíamos todavía de los actualizados criterios de clasificación del 2010). Todos los pacientes fueron seguidos en las Unidades de Reumatología de seis hospitales nacionales que enumero a continuación: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (A Coruña), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Vírgen de las Nieves (Granada), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Clinic (Barcelona) y Hospital Reina Sofía (Córdoba).

Los criterios de inclusión establecidos para los participantes fueron los siguientes:

- Pacientes con Artritis Reumatoide que cumplan los criterios ACR de 1987.
- Edad de debut de la Artritis Reumatoide por encima de los 18 años.
- Raza caucásica.
- Artritis Reumatoide con más de 5 años de evolución.
- Artritis Reumatoide diagnosticada después del 1 de enero de 1990 (este punto fue añadido para así garantizar el acceso al tratamiento con Metotrexato [el cual fue establecido como el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad-FAME de primera línea]).

604 de 632 pacientes con AR reclutados y 616 de los 632 pacientes con AR tenían al análisis daño articular definido por erosiones y cirugía respectivamente. Definimos dos fenotipos de daño articular identificados como RX2 (erosiones múltiples en manos y pies) y cirugía (sinovectomía, artroplastia y/o reemplazo total de la articulación).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid, España) y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Indicadores de pronóstico clínico

Las características iniciales de los pacientes se recopilaron de manera retrospectiva mediante la revisión de los registros de su primera visita realizada en la consulta de Reumatología. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) se determinó por el método de Westergren, la Proteína C Reactiva (PCR) y el Factor Reumatoide (FR) por nefelometría y los Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (IgG-ACPA) de clase IgG por ELISA. En menos del 10% de los pacientes para los que no se disponía de niveles de anticuerpos ACPA se realizaron las mediciones específicas para el estudio en el momento de la recopilación de datos.

Asimismo se realizaron radiografías de manos y pies en el momento de la extracción de ADN y se cuantificaron las erosiones. Para comprobar la asociación entre nuestro método de puntuación semicuantitativa y la puntuación de Larsen se seleccionó aleatoriamente una submuestra representativa de los casos. La media de la puntuación de Larsen en el grupo de pacientes altamente erosivos fue significativamente superior al resto de pacientes [49.4 (D.E. 25.4) vs 18.5 (D.E. 16.6); $p<0.0001$) (Figura 1) y el análisis de regresión mostró una relación positiva entre el número de erosiones y la puntuación de Larsen ($p<0.0001$).

Genotipado de SNPs de daño articular

El genotipado de SNP se llevó a cabo utilizando un nuevo microarray de ADN de baja densidad desarrollado basado en sondas específicas de alelo y siguiendo el proceso descrito previamente por Balsa y colaboradores (10). Este microarray permite el análisis simultáneo de 110 SNPs en 67 genes que han sido seleccionados por su potencial impacto en la AR según la literatura publicada hasta el momento (Tabla 1).

El diseño, la fabricación, la validación y el análisis del microarray de ADN se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Tejedor y colaboradores con mínimas modificaciones (11). Primero se realiza la extracción del ADN de una muestra de sangre periférica utilizando un Minikit de sangre de DNA QIAamp (Qiagen) siguiendo las instrucciones de manufacturación descritas y posteriormente la amplificación del ADN de interés se lleva a cabo en varias reacciones de PCR Multiplex. Los productos de PCR se marcaron con fluorescencia y se hibridaron con el microarray en una plataforma automatizada (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, EEUU). Finalmente se escanearon los microarrays (Innopsys S.A., Carbonne, Francia) y se determinaron los genotipos

Tabla 1.- Características de los genes evaluados y sus polimorfismos

SNP#	Símbolo Gen	Nombre del gen	Polimorfismo	ID (rs)
1	RUNX1	Runx-related Transcription Factor 1	G2677T	rs2268277
2	PADI4	Peptidylarginine Deiminase type IV	G55S	rs11203366
3	PADI4	Peptidylarginine Deiminase type IV	V82A	rs11203367
5	PADI4	Peptidylarginine Deiminase type IV	L117L	rs1748033
7	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	C634G	rs2010963
8	PDCD1	Programmed Cell Death 1	C+872T	rs2227981
9	VDR	Vitamin D receptor	AposVS7+283(b>B)	rs1544410
10	NFKBIL1	NF of k light pp enhancer Bcells inhibitor-like 1	T-62A	rs2071592
11	PARP1	Poly ADP-ribose polymerase 1	C1362T	rs7531668
12	CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4	A49G	rs231775
15	IL18	Interleukin 18	G-137C	rs187238
16	TP53	Tumor Protein p53	codon 72	rs1042522
17	TNFR1	Tumor Necrosis Factor Receptor 1	36 A/A	rs1139417
18	GSTM1	Glutathione S-transferase M1	null allele	not available
19	GSTT1	Glutathione S-transferase T1	null allele	not available
20	TNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor 2	T587G	rs1061622
21	MMP3	Matrix Metalloproteinase 3	113G/A (R30Q)	rs3025058
23	NAT2	N-Acetyltransferase 2	282C>T	rs1041983
24	NAT2	N-acetyltransferase 2	590G>A	rs1799930
25	PTPN22	Protein-tyrosine phosphatase, non-receptor 2	1858C/T	rs2476601
26	TPSN	Tapasin	Arg260Thr	rs2071888
27	FCRL3	Fc receptor-like protein 3	-169 T/C	rs7528684
29	SLC22A4	Solute Carrier Family 22 A4	1672C-T	1050152
31	TNFA	Tumor necrosis factor-alpha	-238 G>A	rs361525
32	TNFA	Tumor necrosis factor-alpha	C-308T	rs1800629
33	IL1RN	The IL-1 receptor antagonist	T2018C	rs419598
34	IL1RN	The IL-1 receptor antagonist	T2073C,in2 (IL-1RN*2)	rs423904
35	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase	C677T	rs1801133
36	TPMT	Thiopurine s-Methyltransferase	G460A	rs2842934
38	TNFA	Tumor necrosis factor-alpha	-857C/T	rs1799724
39	SCGB1A1	Uteroglobin	A587G	rs3741240
40	ATIC	Carboxamide ribonucleotide formyltransferase	347GG	rs2372536
41	TIM3	Tcell immunoglobulin domain mucin domain 3	-547T>C	rs10515746
42	TIM3	Tcell immunoglobulin domain mucin domain 3	4259G>T	rs1036199
43	NOTCH4	Notch homolog 4	intron T/G	rs2269418
44	MDR-1	Multidrug Resistance Protein 1	C3435T	rs2235048
45	MICA	MHC class I chain-related gene A	Intron C/T	rs2252223
46	IL4R	Interleukin 4 Receptor	Q551R	rs1801275
47	MICA	MHC class I chain-related gene A	Intron G/T	not available
48	IL10	Interleukin 10	-A2849G	rs6703630
49	IL10	Interleukin 10	1082A>G	rs1800896
50	TNFA	Tumor necrosis factor-alpha	C-308T	rs1800629
51	IL10	Interleukin 10	-1087 (GG)	rs1800896
52	FGB	Fibrinogen B beta polypeptide	G455A	rs1800790

53	PLAU	Urokinase	-A2849G	rs4065
54	LTA	Lymphotoxin alpha gene	T249C	rs909253
55	LTA	Lymphotoxin alpha gene	C365G	rs746868
56	LTA	Lymphotoxin alpha gene	G720C	rs1041981
57	SLC19A1	Solute Carrier Family 19 A4	G80A	rs1051266
58	ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1	R/G241	rs1799969
59	VDR	Vitamin D receptor	Fok1	rs10735810
60	CHMII	Chondromodulin II	Val58Ile	rs31517
62	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	C936T	rs3025039
63	IL1B	Interleukin 1, beta	3954 C/T	rs1143634
64	HLA-DQB2	Histocompatibility Antigen	CDS C/T	rs1573649
65	HLA-DQB2	Histocompatibility Antigen	Intron T/C	rs2301271
66	MTNR1B	Melatonin Receptor 1B	A/G	rs1562444
67	MHC2TA	Major Histocompatibility Complex, class II	A/G	rs3087456
69	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase	A1298C	rs1801131
70	MCP1	Monocyte chemotactic protein 1	(-2518)G>A	rs1024611
71	FASLG	Fas Ligand	minus 843C/T	rs763110
72	IBD5	Inflammatory Bowel Disease 5	locusIGR2060a_1	rs2522057
74	CD16A	CD16A	V158F (G/T)	rs396991
75	IL1B	Interleukin 1, beta	-511 (C/T)	rs1799916
76	IL4	Interleukin 4	C34T	rs2070874
77	CASP9	Caspase 9	C93T	rs4645983
81	TPMT	Thiopurine s-Methyltransferase (allele 5)	T145C (Leu49Ser)	not available
82	TPMT	Thiopurine s-Methyltransferase (allele 6)	A539T	not available
83	TPMT	Thiopurine s-Methyltransferase (allele 7)	T681G (His227Gln)	not available
85	NAT2	N-Acetyltransferase 2	341T>C	rs1801280
90	HLA	Histocompatibility Antigen	HLA B27	not available
91	TRAF1-C5 región	Region TNF receptor-associated factor 1 - Complement component 5	intergenic A/G	rs3761847
92	STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4	intron G/T	rs7574865
93	TNFAIP3 y OLIG	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 - Oligodendrocyte transcription factor 3	Intergenic C/T	rs10499194
94	KLF12	Kruppel-like factor 12	intron A/C	rs1324913
95	CARD8/ TUCAN	Caspase recruitment domain family, member 8	C10X	rs2043211
96	IL6	Interleukin 6	G-174C	rs1800795
97	IRF5	Interferon regulatory factor 5	indel tagger C/T	rs10488631
98	CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	CT60	rs3087243
99	CD40	CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5	intron G/T	rs4810485
100	REL	V-rel reticuloendotheliosis viral oncogene	homolog G/T	rs13031237
101	MMP13	Matrix metallopeptidase 13	-77G/A	rs2252070
102	MMP2	Matrix metallopeptidase 2	-1306 C/T	rs243865
103	FCGR2A	Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor	A519C	rs1801274
104	FCGR2B	Fc fragment of IgG, low affinity IIb, receptor	Ile232Thr	rs1050501
105	FCGR3A	Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor	A559C	rs396991
106	IL2RB	Interleukin 2 receptor,	beta intron C/T	rs3218253
107	IL10	Interleukin 10	-1082G>A	rs1800896
108	IL4R	Interleukin 4 receptor	Ile75Val	rs1805010
109	PRL	Prolactin	-1149 G/T	rs1341239
110	AIF1	Allograft inflammatory factor 1	exon 4 C/T	rs2269475

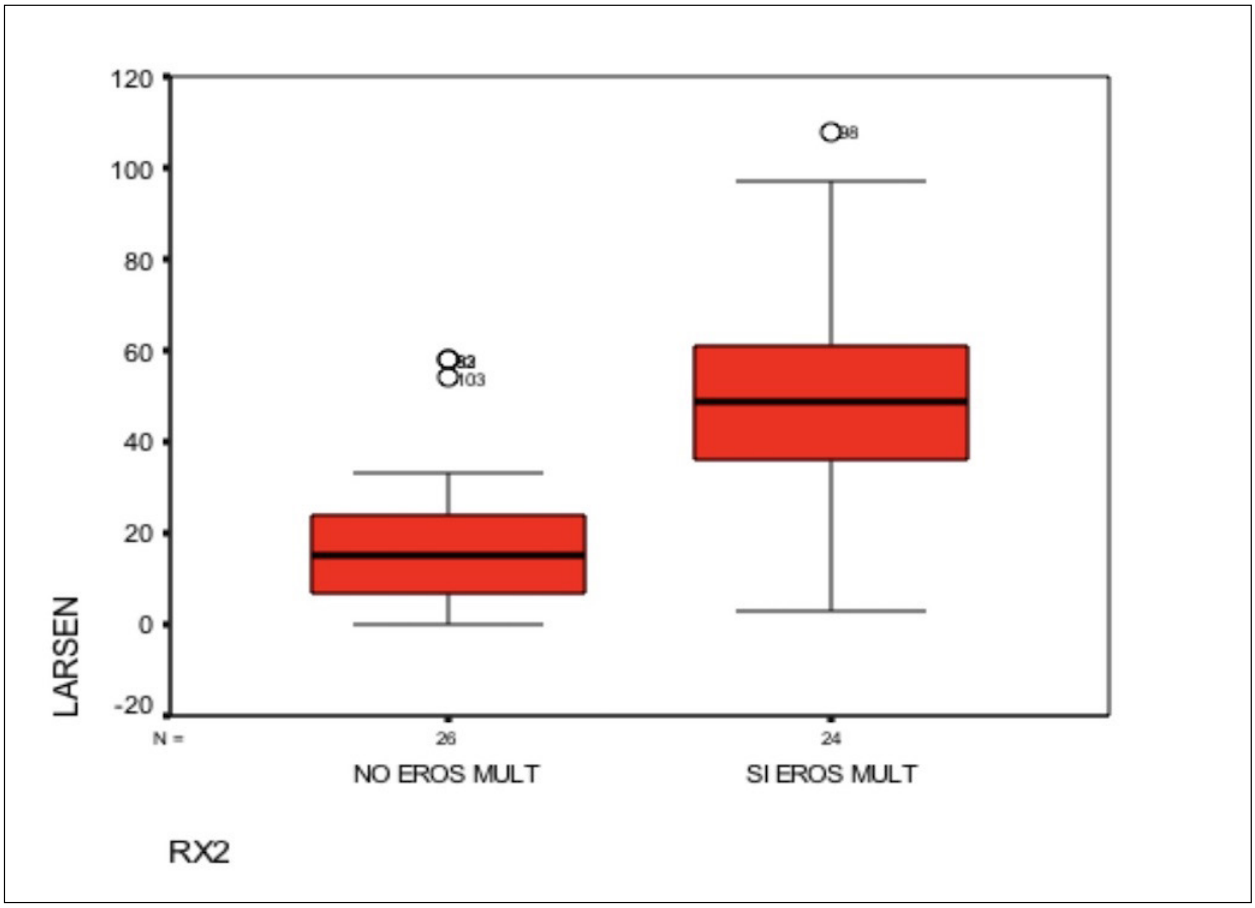


Figura 1. Correlación con método Larsen

de SNP utilizando el software de genotipado MG 1.0 (11). El genotipado de HLA-DRB1 se realizó utilizando el método de sonda de oligonucleótidos específica de secuencia (SSO) utilizando la prueba de tipificación LABType SSO DRB1 (One Lambda, Canoga Park, CA, EEUU) y un analizador de flujo, Luminex 200.

El microarray de ADN permite el genotipado simultáneo de 110 SNP en 67 genes incluido el polimorfismo A587G (rs3741240) en el gen de la uteroglobina, el polimorfismo 113-/A (rs3025058) en el gen de la MMP3, el polimorfismo C4599T (rs3218253) en el gen del IL2RB, el polimorfismo C872T (rs2227981) en el gen del PDCD1, el polimorfismo A1969G (rs1801275) en el gen del IL4R y el polimorfismo C1672T (rs1050152) en el gen del SLC22A4. Finalmente se escanearon los microarrays y se determinaron los genotipos de los SNPs utilizando el software de genotipado MG 1.0.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los softwares Helix TreeTM v6.4.2 (Golden Helix Inc., Bozeman, Montana, EEUU) y el SPSS v15.0 (SPSS, Chicago, IL, EEUU). El umbral de significación estadística se predefinió como un valor de $p<0.05$. Se realizó una prueba de desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) para cada SNP. Las pruebas de asociación se realizaron mediante el test de Chi-Cuadrado (X^2). La magnitud de la asociación se expresó como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se construyeron haplotipos y se estimaron frecuencias utilizando el algoritmo de maximización de expectativas. La asociación entre las frecuencias de haplotipos y el daño articular se evaluó mediante la prueba de Chi-Cuadrado. Las asociaciones de las variables demográficas y clínicas con el daño articular se analizaron mediante la prueba de la t de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de la Chi-Cuadrado según la variable probada.

RESULTADOS

La cohorte del estudio incluyó a 632 pacientes españoles con AR (Tabla 2) con una edad media de inicio de la enfermedad de 49.6 ± 13.5 años (medias ± S.E.) y un tiempo medio de evolución desde el inicio de la enfermedad de 10.8 ± 4.7 años. Al inicio de la enfermedad la media de articulaciones dolorosas es de 9.9 ± 6.9, la VSG 41.1 ± 26.3, la PCR 4.2 ± 7.7, el FR 196.6 ± 301.3 y los

Tabla 2.- Variables Demográficas de los 632 pacientes

Edad	60.9 ± 13.7
Duración enfermedad (años)	10.8 ± 4.7
Género, femenino (%)	442 (73.2%)
Edad inicio (años)	49.6 ± 13.5
Fumadores (%)	34%
Articulaciones dolorosas, n	9.9 ± 6.9
VSG (mm/hora)	41.1 ± 26.3
PCR (mg/l)	4.2 ± 7.7
FR (UI/ml)	196.6 ± 301.3
ACPA (U/ml)	458.2 ± 563.6

Abreviaturas: VSG (Velocidad Sedimentación Globular); PCR (Proteína C Reactiva); FR (Factor Reumatoide); ACPA (anti-citrullinated proteins antibodies)

ACPA 458.2 ± 563.6. De los 632 pacientes con AR tenemos datos de recuento de erosiones en 604 de ellos e información de cirugía en unos 616. Un total del 30% de ellos (n=182) presentan erosiones múltiples en manos y en pies (fenotipo RX2) y el 20.9% (n=129) se sometió a algún tipo de cirugía (cualquier intervención articular incluyendo la prótesis).

De todas las variables clínicas y analíticas 6 de ellas se asociaron con el fenotipo RX2. Dichas variables fueron la edad, la duración de la enfermedad, el número de articulaciones dolorosas, la VSG, FR y ACPA; sin embargo tanto la edad de inicio como la PCR no mostraron ningún tipo de asociación (Tabla 3). Por otro lado la cirugía se asoció significativamente con 3 variables analíticas (PCR, VSG

Tabla 3.- Variables analíticas y clínicas asociadas con fenotipo RX2

Fenotipo RX2	**RX-2 NO n =422 (69.9%)**	**RX-2 SI n =182 (30.1%)**	Valor P
Edad	60.2 ± 14.4	62.4 ± 11.8	0.08
Duración enfermedad (años)	9.7 ± 4	13.4 ± 5.4	<0.0001
Género, femenino (%)	316 (74.9%)	126 (69.2%)	0.15
Edad inicio (años)	50.1 ± 14.1	48.6 ± 12.1	0.22
Fumadores (%)	31.9%	38.6%	0.11
Articulaciones dolorosas, n	9 ± 6	12 ± 7	<0.0001
VSG (mm/hora)	37.7 ± 24.5	49.2 ± 28.6	<0.0001
PCR (mg/l)	4.1 ± 8.7	4.4 ± 4.7	0.7
FR (UI/ml)	174.9 ± 300.9	245.4 ± 297.3	0.011
ACPA (U/ml)	382.4 ± 510.8	630.7 ± 637.1	<0.0001

Abreviaturas: VSG (Velocidad Sedimentación Globular); PCR (Proteína C Reactiva); FR (Factor Reumatoide); ACPA (anti-citrullinated proteins antibodies)

y ACPA) y 2 variables clínicas (número de articulaciones dolorosas y duración de la enfermedad) (Tabla 4).

De los 89 SNPs estudiados encontramos que 2 SNPs se asociaron con el fenotipo RX2 (en los genes SCGB1A1 e IL2RB). Este análisis identificó que la frecuencia del alelo AG del gen de la uteroglobina (rs3741240, A587G) (OR 1.6; IC 95% 1.1-2.3) y el SNP (rs3218253, C4599T) del gen IL2RB se asocian significativamente con el fenotipo RX2 (OR 2.95; IC 95% 1.1-7.7) (Tabla 5). La cirugía mostró también una asociación positiva con el SNP (rs3741240, A587G) ubicado en el gen de la uteroglobina (OR 1.7; IC 95% 1.0-2.9). Los alelos más frecuentemente asociados son AA para el gen de la uteroglobina (Cuadro 5).

Tabla 4.- Variables analíticas y clínicas asociadas con cirugía articular

Fenotipo Cirugía articular	**Cirugía NO n = 487 (79.1%)**	**Cirugía SI n = 129 (20.9%)**	Valor P
Edad	60.4 ± 14	62.6 ± 12.7	0.11
Duración enfermedad (años)	10.1 ± 4.1	13.6 ± 5.6	<0.0001
Género, femenino (%)	357 (73.3%)	94 (73%)	0.92
Edad inicio (años)	50 ± 13.6	48.1 ± 13	0.16
Fumadores (%)	33.8%	34.4%	0.89
Articulaciones dolorosas, n	10 ± 7	11 ± 7.1	0.08
VSG (mm/hora)	39.3 ± 25.3	46.9 ± 28.2	0.005
PCR (mg/l)	3.6 ± 7.1	5.9 ± 9.29	0.01
FR (UI/ml)	182.4 ± 280.1	245.6 ± 371.2	0.04
ACPA (U/ml)	395.3 ± 519.5	687.9 ± 660	<0.001

Abreviaturas: VSG (Velocidad Sedimentación Globular); PCR (Proteína C Reactiva); FR (Factor Reumatoide); ACPA (anti-citrullinated proteins antibodies)

Tabla 5.- Variables genéticas asociadas con los diferentes fenotipos

Fenotipo	Rs ID	Símbolo Gen	SNP	Genotipo Asociado	OR	95% CI	Valor P
RX2	rs3741240	SCGB1A1	A587G	AA or AG	1.6	1.1-2.3	0.01
	rs3218253	IL2RB	C4599T	CC	2.95	1.1-7.7	0.002
Cirugía Articular	rs3741240	SCGB1A1	A587G	AA	1.7	1.0-2.9	0.04

DISCUSIÓN

Nuestros datos identificaron que la presencia de un SNP dentro del locus del gen de la uteroglobina (rs3741240) está asociado con el daño radiológico en la Artritis Reumatoide ocasionando el desarrollo de múltiples erosiones en manos y pies y la necesidad de cirugía. De manera similar un SNP dentro del locus del gen IL2RB (rs3218253) está significativamente asociado con el desarrollo de múltiples erosiones en manos y pies.

En nuestro trabajo hemos definido el daño articular en función de la presencia o ausencia de erosiones en manos y pies y la cirugía articular. En base a estos elementos definimos estos dos fenotipos denominados RX2 (erosiones múltiples en manos y pies) y cirugía (cualquier intervención articular incluyendo las prótesis). Para mejorar el método de clasificación utilizado por nosotros, en la evaluación de la afectación articular se designó previamente si existía una buena correlación con los sistemas existentes acreditados hasta el momento como el método Larsen; de lo contrario nuestro sistema sería inútil para la evaluación del daño conjunto (12, 13, 14). El método de Larsen evalúa las erosiones e interlínea de forma global en 16 áreas de las manos y pies puntuando cada zona de 0 a 5 y la puntuación puede oscilar entre 0 y 160. Finalmente constatamos una correlación entre los dos sistemas de evaluación con un resultado estadísticamente significativo ($p<0.001$). En aquellos pacientes en los que teníamos menos erosiones o ausencia de las mismas la puntuación Larsen era mucho más baja que en los pacientes en los que el número de erosiones era mayor (Figura 1).

Analizamos estos fenotipos en un total de 632 pacientes con AR y detectamos un grupo de polimorfismos y variables clínicas y de laboratorio que se asociaron al daño radiológico en los dos fenotipos diferentes estudiados (RX2 y cirugía). Postulamos así con nuestros datos la asociación del gen de la uteroglobina con el daño radiológico. La uteroglobina es una proteína con una estructura similar a las citoquinas ubicada en el gen SCGB1A1 y la cual tiene propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias (inhibe PLA2, quimiotaxis y fagocitosis). Es producida por las células epiteliales de la mucosa del pulmón, del útero y de la próstata y se cataboliza en los túbulos renales proximales.

Como ocurre con la mayoría de los polimorfismos el SNP analizado en este estudio (A587G) se encuentra en un área que regula la transcripción génica. Diferentes SNPs de esta proteína se asociaron en estudios previos con otras enfermedades como el asma y la nefropatía por IgA (15). En algunos de estos trabajos se sugiere incluso que los portadores del alelo A producían niveles más bajos de uteroglobina (16). Otros trabajos afirman que la presencia de 2 alelos A (la homocigosidad o genotipo AA) se asocia sin embargo con una menor severidad de la AR (17) y resultando altamente protectora para el desarrollo de erosiones. La presencia de al menos un alelo variante que contenga una G en esta posición predecía una enfermedad más grave.

En contraste con esto nuestros resultados sugieren que los pacientes con 2 alelos A (genotipo AA) tienen un mayor riesgo de desarrollar erosiones múltiples (fenotipo RX2) y requerir una cirugía articular que los pacientes con genotipo GG homocigoto. De hecho el alelo A confiere por si mismo gravedad al modelo y por lo tanto la frecuencia de erosiones radiológicas múltiples en manos y pies fue significativamente menor en pacientes con genotipo GG homocigoto.

En esta línea Menegatti E. y colaboradores demostraron que el análisis de la frecuencia de genotipos del gen de la uteroglobina mostró un aumento en los genotipos GA y AA del polimorfismo c.38G>A en los pacientes en comparación con los controles y los cuales tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad del tejido conectivo tisular (artritis reumatoide y vasculitis sistémica) (18).

Kim YS sugiere que el polimorfismo en la uteroglobina (38th nucleótido A a G) es un marcador importante para la progresión otras patologías como la nefropatía por inmunoglobulina A y además puede modular el nivel de expresión de la proteína. El riesgo de progresión de la enfermedad aumentó a medida que se incrementaba el número de alelos A y la razón de probabilidad de progresión con el genotipo AA era mayor en comparación con los pacientes que mostraban el genotipo GG (4.9; 95% IC =1.0-23.9) (19).

La interleucina-2 (IL-2) es una citocina pleiotrópica que impulsa el crecimiento de las células T, aumenta la actividad citolítica de las NK (Natural Killer), induce la diferenciación de células T reguladoras y media la muerte celular inducida por activación (20). La asociación de IL2RB con la artritis reumatoide fue ya estudiada previamente y más recientemente también se descubrió que la región IL2RA está asociada con otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1 (21).

Entre las variables clínicas y de laboratorio de nuestro estudio identificamos su asociación con los fenotipos de daño estructural y cirugía algunas tales como la duración de la enfermedad, el número de articulaciones dolorosas, la VSG basal, los títulos de FR y los títulos de ACPA. Varios estudios previos hacen ya referencia al valor pronóstico de estas variables clínicas y de laboratorio como es el caso de los anticuerpos ACPA (22). Los ACPA ya fueron analizados en múltiples estudios previos donde se encontró su asociación con el daño estructural en la evolución de la enfermedad, así como con el factor antiperinuclear (23). Ambos demostraron su superioridad global frente a los anticuerpos anti-antiqueratina (tres variantes de los péptidos anti-citrulinados) (24, 25, 26). Algún trabajo no pudo demostrar con total claridad si el curso clínico de la enfermedad (aparte del daño estructural) podría estar influenciado por ser o no ACPA positivo (27). En nuestro proyecto observamos la asociación del daño radiológico y los títulos de ACPA, así como otros factores de laboratorio como el FR y VSG alta, en el momento del diagnóstico.

Los cambios radiográficos estadísticamente significativos se han asociado con niveles séricos de diferentes isoformas del FR como la IgA, IgM e IgG (28, 29). De hecho hay trabajos de mas de 10 años al respecto, aunque pocos cuando tratamos de analizar la potencia de cada isoforma.

Múltiples estudios recientes indican que la relación existente entre ACPA, FR y daño radiológico parece ser completamente independiente (30), pero la superioridad de ACPA sobre los otros marcadores parece clara en todo lo discutido hasta ahora. En nuestro proyecto aunque ACPA y FR son significativos, los primeros quedan patentes como más relevantes ($p < 0.001$ versus $p < 0.004$). La VSG elevada al inicio parece predecir un mal resultado desde el punto de vista del daño articular (31, 32); resultado que concuerda con algunos estudios previos a corto (33, 34, 35, 36) y largo plazo (37, 38, 39). Un aspecto interesante de nuestros datos como en otros trabajos, es que no pudimos demostrar una relación entre el daño articular y la PCR (40). El papel de los parámetros clínicos y de laboratorio tales como el sexo, la edad o el número de articulaciones dolorosas e inflamadas se discutió en varios estudios a corto plazo, pero los resultados fueron entre ellos contradictorios. En nuestro proyecto el número de articulaciones dolorosas y la duración de la enfermedad aparecen relacionadas con el daño estructural.

Nuestro trabajo tiene las siguientes limitaciones: 1) Es un estudio de asociación y no se puede concluir que haya causalidad. 2) Hemos utilizado un microarray que permite el análisis simultáneo de 110 SNPs en 67 genes que han sido seleccionados por su potencial impacto en la AR según la literatura publicada hasta el momento. Actualmente existen microarrays con mayor numero de SNPs.3) No se han replicado los resultados en otra cohorte.

CONCLUSIONES

Consideramos que la genética de la artritis reumatoide al igual que en otras enfermedades reumáticas está variando significativamente en el conocimiento en estos últimos años (41). El desarrollo de instrumentos como el que hemos presentado está en constante evolución y esta es una de las líneas en la que debemos seguir trabajando para encontrar un modelo que nos permita realizar un diagnóstico precoz, conocer el pronóstico de la enfermedad y poder aplicar terapias más precisas (alta eficacia y baja toxicidad). Del amplio número de genes analizados en este estudio, nosotros proponemos los genes de la Uteroglobina e IL2R respectivamente, los cuales se podrían unir a la Prostaglandin E receptor 4 (*PTGER4*) (42) como candidatos para predecir el daño radiológico en una población española con Artritis Reumatoide.

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. Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL et al . The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. Arthritis Rheum. 2004; 50(7): 2082-2093.
2. Landewe R. Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl. 2007; 80(11): 8-15.
3. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46(2): 357-365.
4. Brennan P, Harrison B, Barrett E et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: Prospective cohort study. BMJ. 1996; 313(7055):471-476.
5. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 2008; 118(11): 3537-3545.
6. Brinkman BM, Huizinga TW, Kurban SS et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: Association with susceptibility to, or severity of disease? Br J Rheumatol. 1997; 36 (5): 516-521.
7. Verweij CL. Tumour necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1999; 58(Suppl 1): 120-126.
8. Buchs N, Di Giovine FS, Silvestre T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1 β and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: Interaction with their plasma levels. Genes Immun. 2001; 2(4): 222-228.
9. Farago Bernadett, Talian GC, Komlosi K et al. Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk for rheumatoid arthritis in Hungarian subjects. Rheumatol Int. 2008; 29: 793-796.
10. Balsa A, Del Amo J, Blanco F et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(3):458-466.
11. Tejedor D, Castillo S, Mozas P et al. Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. Clin Chem. 2005; 51: 1137-1144.
12. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by reference films. Acta Radiol Diagn. 1977; 18: 481-491.

13. Larsen A, Edgren J, Harju E, Laasonen L, Reitamo T. Interobserver variation in the evaluation of radiologic changes of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1979; 8: 109-112.
14. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. J Rheumatol.1995; 22(10): 1974-1975.
15. Shijubo N, Kawabata I, Sato N, Itoh Y. Clinical aspects of Clara cell 10-kDa protein/uteroglobin (secretoglobin 1A1). Curr Pharm Des. 2003; 9(14): 1139-1149.
16. Mukherjee AB, Kundu GC, Mantile-Selvaggi G et al. Uteroglobin: a novel cytokine?. Cell Mol Life Sci. 1999; 55(5): 771-787.
17. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004; 50(1): 43-54.
18. Menegatti E, Davit A, Francica S et al. Genetic factors associated with rheumatoid arthritis and systemic vasculitis: Evaluation of a panel of polymorphisms. Dis Markers. 2009; 27(5): 217-223.
19. Kim YS, Kang D, Kwon DY et al. Uteroglobin gene polymorphisms affect the progression of immunoglobulin A nephropathy by modulating the level of uteroglobin expression. Pharmacogenetics. 2001; 11(4): 299-305.
20. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. IL-2 family cytokines: New insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. Curr Opin Immunol. 2011; 23(5): 598-604.
21. Kurreeman FA, Daha NA, Chang M et al. Association of IL2RA and IL2RB with rheumatoid arthritis: a replication study in a Dutch population. Ann Rheum Dis. 2009; 68(11): 1789-1790.
22. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis. 2004; 63(12): 1587-1593.
23. Ewa Berglin, Leonid Padyukov, Ulf Sundin et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2004; 6(4): R303-R308.
24. Meyer O, Labarre C, Dougados M et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis. 2003; 62(2): 120-126.
25. Nielen MM, van der Horst AR, van der Horst-Bruinsma IE et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. Ann Rheum Dis. 2005; 64(8): 1199-1204.
26. Van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69(6):1110-1116.
27. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7(5): R949-R958.
28. Ahmed MM, Obaid Al-Ruhaimi KA, Mohammed SH. Evaluation of the rheumatoid factors of the IgG, IgM and IgA isotypes as prognostic parameters for rheumatoid arthritis among Iraqi patients. Indian J Pathol Microbiol. 2010; 53(3): 439-444.
29. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann Rheum Dis. 2006; 65(4): 453-458.
30. Mewar D, Coote A, Moore DJ et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006; 8(4): R128.
31. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003; 62(7): 611-616.
32. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arthritis Rheum. 1999; 42(9): 1854-1860.
33. Combe B, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum. 2001; 44(8): 1736-1743.
34. Guillemin F, Gérard N, van Leeuwen M, Smedstad LM, Kvien TK, van den Heuvel W; EURIDISS Group. Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. J Rheumatol. 2003; 30(12): 2585-2589.
35. Dixey J, Solymossy C, Young A; Early RA Study. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis?: a report on the occurrence, progression and prognostic factors of radiological erosions over the first three years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). J Rheumatol Suppl. 2004; 69: 48-54.
36. Valenzuela-Castaño A, García-López A, Pérez-Vilches D, Rodríguez-Pérez R, González-Escribano MF, Núñez-Roldán A. The predictive value of the HLA shared epitope for severity of radiological joint damage in patients with rheumatoid arthritis: a 10 year observational prospective study. J Rheumatol. 2000; 27(3): 571-574.
37. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1985; 57 :1-54.

38. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. Ann Rheum Dis. 2008; 67(2): 212-217.
39. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum. 1998; 41(9): 1571-1582.
40. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther. 2008; 10(5): R106.
41. Marinou I, Maxwell JR, Wilson AG. Genetic influences modulating the radiological severity of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69(3): 476-482.

Si desea citar nuestro artículo:
Oreiro N, Cáliz R, Balsa A, Andreu JL, Sanmartí R, Blanco FJ. Los Polimorfismos en la Uteroglobina y en IL2R están asociados con el daño articular y/o la Cirugía articular en pacientes con Artritis Reumatoide. An RANM. 2023;140(01): 31–42. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.org01

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev04
Enviado: 14.11.22 | Revisado: 26.11.22 | Aceptado: 13.12.22

REVISIÓN

ENVEJECIMIENTO NEURONAL - ¿ES REVERSIBLE?

NEURONAL AGING – IS IT REVERSIBLE?

Jesús Avila[1]

1. *Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España (RAC), Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina (RANM)*

Palabras clave:
Envejecimiento;
Heterocromatina;
Neurona;
Factores de Yamanaka;
Memoria.

Keywords:
Aging;
Heterochromatin;
Neuron;
Yamanaka Factors;
Memory.

Resumen

El mayor factor de riesgo para procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, es el envejecimiento. A nivel molecular, el envejecimiento, tanto de tejidos periféricos como del sistema nervioso, se relaciona con cambios epigenéticos en la cromatina (histonas y DNA). Se ha observado que estos cambios pueden revertirse tras la expresión de los denominados factores de Yamanaka (YF), reprogramándose (rejuveneciendo) las células envejecidas y, en el caso del sistema nervioso, mejorando la capacidad cognitiva de ratones viejos. Como objetivo para el futuro se planea extrapolar los resultados obtenidos en modelos de ratón al ser humano, sustituyendo los YF por compuestos simples y de pequeño tamaño, que puedan revertir los cambios estructurales y funcionales dependientes del envejecimiento.

Abstract

The main risk factor for neurodegenerative disorders, like Alzheimer disease, is aging. At molecular level, aging correlates, in peripheral tissues and in the central nervous system with epigenetic changes at the chromatin (histones and DNA) of aged cells. These molecular changes can be reverted by the expression of the, so called, Yamanaka factors (YF). YF can reprogram (rejuvenate) old cells to cells with structural and functional characteristics of young cells. In the case of the nervous system, upon YF expression, an increase in cognitive capacity can be found. Our future objective, to extrapolate the results found in mice to the human being, will be to look for simple and small chemical compounds with a similar capacity, to that of YF, to revert the structural and functional changes found during aging development.

INTRODUCCIÓN

Los avances médicos de las últimas décadas han dado lugar a un alargamiento de la vida media del ser humano. Sin embargo, este aumento en años no se corresponde con un mantenimiento de la calidad de vida que podría corresponder con una longevidad saludable. De hecho, ese aumento de la vida media supone un mayor tiempo experimentando el envejecimiento, que es el mayor factor de riesgo de procesos degenerativos, tanto en la periferia como en el sistema nervioso central de los humanos. Sin embargo, el tipo de longevidad no es homogéneo y existen diferentes tipos de envejecimiento con diferentes grados de calidad de vida. Ello ha dado lugar a la disciplina médica conocida como Geriatría, discutiéndose si el envejecimiento puede ser considerado, o no, como enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (WHO de sus siglas en inglés) en su décimo primera revisión internacional de clasificación de las enfermedades, suprimió el concepto envejecimiento como enfermedad, indicando que la vejez es un proceso normal, por el que todos pasamos, mientras que la enfermedad es un estado por el que solo pasan algunos [1]. De este modo la WHO reemplazó el término "vejez" por el más largo "disminución de la capacidad intrínseca asociada al envejecimiento", para indicar las disfunciones asociadas al proceso. Como se indica en la referencia arriba indicada [1], el considerar, o no, la vejez como enfermedad, parece ser más bien un conflicto lingüístico que enmascara uno previo, ideológico, entre la Ciencia de la Longevidad y la Medicina Geriátrica.

El objetivo de este breve artículo es comentar sobre los posibles mecanismos que dan lugar a que un órgano funcional (joven) se vaya convirtiendo, con el aumento en años, en un organismo disfuncional (viejo). Se focalizará en la disfunción, asociada al envejecimiento, en procesos, como la memoria episódica, llevados a cabo en regiones del sistema nervioso central. La memoria episódica nos indica que hemos sido y que somos, preparándonos para lo que seremos en el futuro [1].

Autor para la correspondencia
Jesús Avila
CL Nicolás Cabrera, 1 · 28049 Madrid, España
Tlf.:+34 91 196 45 64 | E-Mail: javila@cbm.csic.es

ENVEJECIMIENTO TISULAR, CELULAR Y MOLECULAR

Suele asumirse que el envejecimiento de un organismo es la suma del envejecimiento de sus tejidos y órganos. Ambos están formados por células diferentes y diferenciadas, que definen la morfología y la función de los diferentes tejidos y órganos. Además, en los diferentes tejidos suele estar presente una población de células (madre o progenitoras) con capacidad de dividirse, proliferar y diferenciarse en los tipos celulares específicos de cada tejido. Estas células madre, una vez diferenciadas, desplazan, por competición celular [2, 3] a las células envejecidas por lo que los tejidos mantienen su morfología y funcionalidad. Sin embargo, cuando las células madre-progenitoras envejecen, el recambio de células viejas por jóvenes disminuye y se produce el envejecimiento del tejido [4, 5].

A nivel celular y molecular, se han indicado varios marcadores del proceso [6]. A nivel molecular, la expresión génica es variable en los diferentes tipos celulares que componen los diferentes tejidos, teniendo estas células diferentes, diferentes vidas medias. Durante el envejecimiento en tejidos específicos, tanto la expresión génica como la vida media celular pueden variar en un tipo específico celular, como se ha indicado en un reciente artículo publicado en estos Anales [7], relacionado con la senescencia de los linfocitos T.

MARCADORES SUBCELULARES DEL ENVEJECIMIENTO

Uno de los cambios más relacionados con el envejecimiento se relaciona con las variaciones epigenéticas que tienen lugar en la cromatina de las células envejecidas. La cromatina puede clasificarse, por su nivel de compactación, en heterocromatina (mayor compactación) y eucromatina, existiendo marcadores para los dos tipos de cromatina, como son las modificaciones, por ejemplo, la metilación, en histonas como H3 o H4, que indican la localización de heterocromatina. También, cambios en la metilación del DNA, relacionados con el envejecimiento, pueden afectar, diferentemente, a las zonas de heterocromatina o de eucromatina. Existe una teoría que relaciona estos cambios con el envejecimiento; la teoría de "La desaparición de la heterocromatina, como modelo de envejecimiento" [8]. Según esta teoría, durante el envejecimiento, la heterocromatina se va descompactando y regiones de DNA que no se transcribían ni traducían, en las células jóvenes, pueden empezar a expresarse en las células viejas (Figura 1A). Ejemplo de estas regiones, silenciadas en las células jóvenes, son las que contienen regiones con secuencias repetidas de DNA [9] que expresan los elementos móviles conocidos como transposones [10, 11]. Estas regiones del DNA, tras la descompactación de la heterocromatina, pueden transcribirse en RNA, y este RNA traducirse en proteínas que pueden contener actividades enzimáticas, como transcriptasa inversa e insertasa (10). Tras la acción de estas dos actividades enzimáticas el RNA puede retrotranscribirse en DNA e insertarse en otra localización cromosómica, diferente de la región en donde estaba localizado. Este proceso, que puede resultar en la pérdida de heterocromatina e inestabilidad genómica, puede evitarse mediante el sistema conocido como PiWi-PiRNA que evita la transcripción y posterior retrotranscripción, inserción y movilidad de los transposones [12], cuyo aumento y movilidad son marcadores de envejecimiento [11].

Por otra parte, el DNA de regiones de eucromatina puede metilarse, con lo que estos genes metilados pierden su capacidad de expresarse. Esta metilación del DNA ha sido profundamente analizada, dando lugar al concepto de "reloj epigenético", desarrollado por Horvath y Col [13]. Mediante la observación del nivel de metilación de unos pocos genes, presentes en células sanguíneas, puede calcularse, con un pequeño margen de error, la edad de una persona [13].

Dado que el proceso de metilación del DNA es una reacción reversible, se ha especulado con que si la metilación del DNA es una causa que promueve el envejecimiento, su reversión podría producir un rejuvenecimiento [14].

Recientemente y mediante la expresión de los denominados factores de Yamanaka (YF) [15], se ha observado que cambios en los niveles de metilación del DNA, promovidos por dichos factores, pueden dar lugar a la reprogramación (rejuvenecimiento) celular [16].

LOS FACTORES DE YAMANAKA PUEDEN REJUVENECER DIFERENTES ÓRGANOS PERIFÉRICOS DE ANIMALES ENVEJECIDOS

El grupo del Prof. Izpisua Belmonte, entre otros, ha publicado que la expresión de los YF en células de ratones viejos da lugar al rejuvenecimiento de la piel, bazo, páncreas y músculo de dichos ratones envejecidos [16], y que dicha reversión funcional se relaciona con cambios epigenéticos, como metilación de histonas y de DNA presentes en la cromatina de las células de los ratones envejecidos.

DIFERENCIAS ENTRE ENVEJECIMIENTO CELULAR DE TEJIDOS PERIFÉRICOS Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Mientras una célula epitelial del intestino puede tener una vida media de 3-5 días [17], la vida de una neurona suele ser la de la persona en la que está presente [18]. Sin embargo, en el sistema nervioso central (SNC) existe neurogénesis adulta en regiones del cerebro como el giro dentado, llevándose a cabo el nacimiento de neuronas en dicha región, incluso en nonagenarios (no se han estudiado en centenarios) [19].

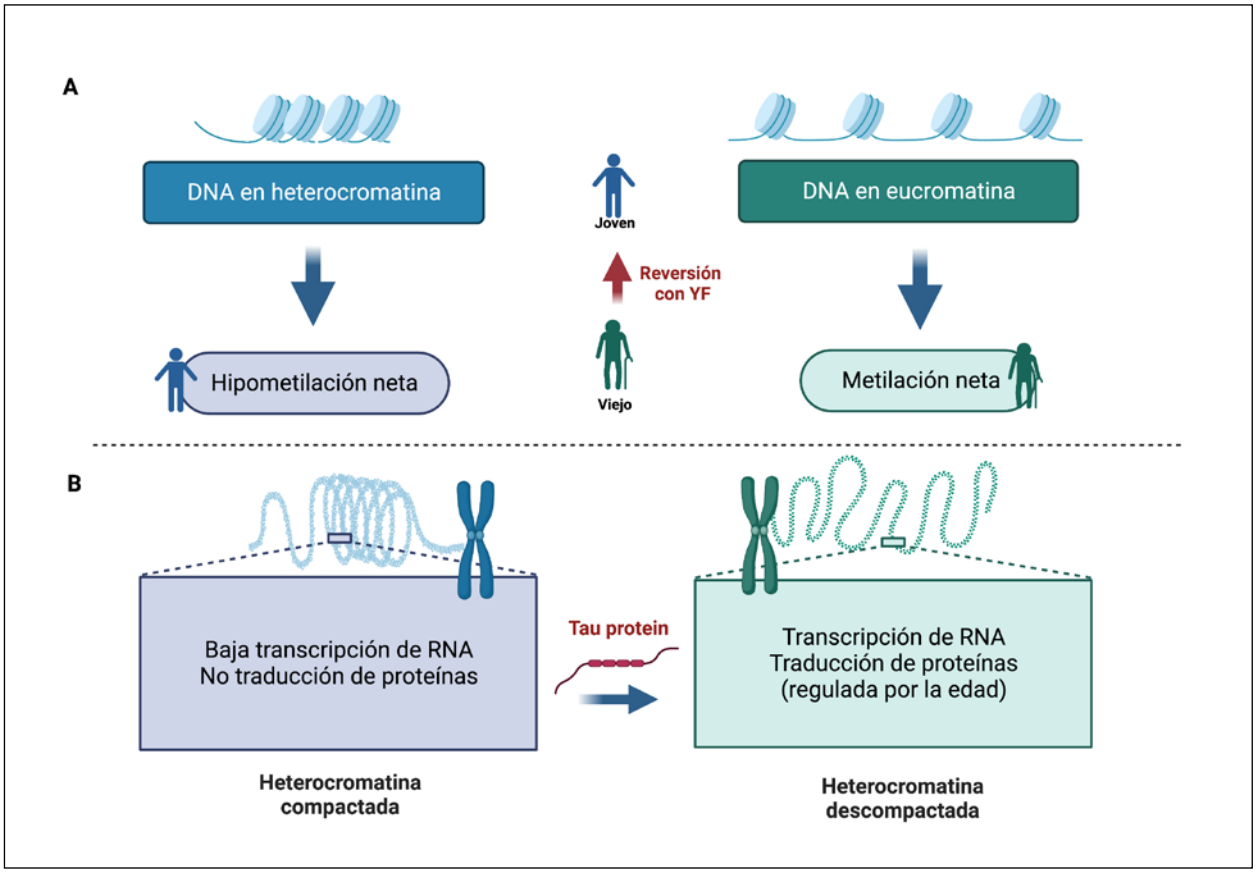


Figura 1. Modelos de envejecimiento neuronal. A) En base al postulado [8] sobre el envejecimiento titulado "La pérdida de heterocromatina, como modelo de envejecimiento" [8], y los cambios epigenéticos (metilación de DNA) relacionados con el proceso (ver [13]); se postula que durante el envejecimiento hay una descompactación de la heterocromatina que, consecuentemente, puede transcribirse, en estado de hipometilación y, por otra parte, un incremento en la metilación de la eucromatina, que puede indicar una pérdida de expresión de algunos genes [13]. La expresión de los YF puede revertir el proceso indicado. B) En el caso del envejecimiento neuronal, la proteína tau, que se encuentra en las neuronas, puede facilitar la descompactación de la heterocromatina neuronal, facilitando la expresión (tóxica) de genes que promueven la actividad de transposones.

Por otra parte, el genoma humano tiene alrededor de $3x10^9$ nucleótidos y 19.969 genes capaces de codificar proteínas [20]. El SNC es la parte del cuerpo humano dónde hay una mayor expresión génica, alrededor de 1/3 de los genes que pueden activarse, y una mayor síntesis de proteínas, comparando con tejidos periféricos [20, 21]. Durante el envejecimiento se producen, tanto en el SNC como en los tejidos periféricos, cambios en la expresión génica.

REJUVENECIMIENTO NEURONAL

Para estudiar, *in vivo*, en ratones envejecidos, el posible rejuvenecimiento neuronal, y dado lo extenso y complejo que es el SNC, nos centramos en una región específica del cerebro, el giro dentado (GD). La razón para llevar a cabo el análisis en dicha región se basó en la antigua ley titulada "Amnesia retrógrada", publicada por el neurólogo francés, Ribot, en el siglo XIX [22]. Esta ley sugiere que las memorias recientes desaparecen más rápidamente que algunas antiguas [23] y que las estructuras implicadas en la formación de memorias, que suelen desarrollarse tardíamente, son las que, con la edad, pueden dejar de funcionar más tempranamente [23].

El giro dentado es la región del cerebro en dónde se forma la memoria episódica [24], y es una región que se desarrolla, postnatal, tardíamente, siendo una de las regiones cerebrales que envejecen más rápidamente. De este modo, nuestro objetivo ha sido estudiar el rejuvenecimiento de las neuronas del GD de ratón.

Siguiendo un protocolo similar al utilizado por el grupo del Prof. Izpisua Belmonte, para el rejuvenecimiento de tejido y órganos periféricos [16], y en colaboración con el Prof. M. Serrano, pionero en este tipo de estudios [6], probamos el efecto de los YF en el rejuvenecimiento del GD de ratones viejos. Nuestros resultados indicaron cambios en los niveles de metilación de histonas y de DNA de las células presentes en el GD del ratón enveje-

cido y, lo más importante, una recuperación de su capacidad cognitiva [25]. Actualmente, seguimos estudiando en otros tejidos (neuronas y glia) del cerebro de ratones viejos, el posible efecto regenerativo, tras la expresión de los YF (Anton A. et al, en preparación).

FACTORES NEURONALES, ESPECÍFICOS DEL ENVEJECIMIENTO NEURONAL

Como previamente se ha indicado el SNC es la parte del organismo en dónde se produce una mayor transcripción y traducción de diferentes genes. Ello puede dar lugar a la expresión de proteínas que solo se encuentran en el SNC. En nuestro laboratorio, llevamos tiempo estudiando una proteína neuronal, la proteína asociada a los microtúbulos de neuronas, conocida como proteína tau [26]. Esta proteína tiene un papel relevante en procesos neurodegenerativos, conocidos como taupatías, como la enfermedad de Alzheimer [27, 28]. En estas taupatías, que tienen el envejecimiento como mayor factor de riesgo, la proteína tau presente en neuronas, debido a una disminución de su degradación, puede aumentar su vida hasta 10-30 días [29]. Durante ese largo tiempo, la proteína tau puede sufrir modificaciones (la más relevante es la fosforilación) que pueden cambiar su función (unión de microtúbulos) y formar agregados [30-32], que pueden estar formados por diferentes isoformas de tau, y que pueden tener diferentes morfologías en diferentes taupatías [33].

Adicionalmente, durante el envejecimiento, hay también un aumento de tau en los núcleos de las neuronas envejecidas [34]. El tau nuclear se localiza en las regiones heterocromáticas, y puede ayudar a su descompactación con el tiempo [35]. Ello da lugar a la expresión de regiones repetidas de DNA, transposones, proceso que se observa durante el envejecimiento, y que solapa con la enfermedad de Alzheimer [36-38]. Estos resultados sugieren una función del tau nuclear, presente en las neuronas envejecidas, en la descompactación de la heterocromatina, permitiendo la expresión de regiones de DNA repetido (Figura 1B). En este proceso, el sistema de silenciamiento de la expresión de transposones parece estar alterado, tras el aumento de tau nuclear (Valles-Saiz et al., pendiente de publicación).

CONCLUSIÓN

Hemos comentado si es posible rejuvenecer neuronas envejecidas, y ello parece posible, en ratón, expresando los YF que pueden producir cambios epigenéticos y de expresión génica que reviertan los cambios epigenéticos y de expresión genética producidos durante el envejecimiento [39, 40].

Sin embargo, no es fácil extrapolar los resultados encontrados en ratón, que implican la manipulación genética requerida para la expresión de YF, a un posible análisis en el ser humano donde esta manipulación genética no puede llevarse a cabo por una cuestión ética. Por ello, para el futuro hay un objetivo común para los grupos trabajando en esta área, tanto en instituciones públicas como en privadas. Este objetivo es reemplazar los YF por compuestos químicos simples y de pequeño tamaño que puedan actuar de igual manera que los YF, en lo referente a los cambios estructurales de la cromatina de células viejas y, sobre todo, en el caso del SNC, en inducir una mayor capacidad cognitiva. Aunque hay trabajo por hacer, algunos compuestos están siendo ya probados [41, 42]. Sin embargo, es importante, en esos análisis, comprobar la ausencia de capacidad oncogénica de esos compuestos que deben de comportarse, no del todo, como los YF, pues uno de ellos, c-myc, es un oncogen [17], por lo que se omite en algunos ensayos. Por ello, también debe omitirse un referente a él, en futuros análisis.

Referente al caso específico del envejecimiento neuronal, regulado por la proteína tau, se ha indicado que un exceso de la proteína en neuronas es tóxico y acelera el envejecimiento. Por otra parte, la proteína tau es importante para determinadas funciones neuronales, no solo es una proteína asociada a los microtúbulos, sino que además tiene otras funciones (ver p.e. referencia [43]). Por ello, se está estudiando cómo conseguir la concentración fisiológica de tau, presente en neuronas jóvenes, que pueda permanecer en células viejas. Recientemente se ha sugerido que la proteína numb, implicada en la señalización de notch, puede actuar como regulador de la cantidad de tau en neuronas, antes del envejecimiento [44] y se sugiere que lo pueda hacer también en neuronas envejecidas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto PID2021-123859OB-I00 a través del MCIN / AEI/10.13039/501100011033 / FEDER, UE. La figura de este artículo ha sido desarrollada en biorender.com. Agradecer la ayuda de Dña. Nuria de la Torre en la edición de este artículo.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. The Lancet Healthy Longevity. Is ageing a disease? The Lancet Healthy Longevity. 2022; 3: e448.

2. Levayer R, Moreno E. Mechanisms of cell competition: Themes and variations. J Cell Biol. 2013; 200: 689-698.
3. Liu N, Matsumura H, Kato T. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. Nature. 2019; 568: 344-350.
4. Ahmed AS, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KW. Effect of aging on stem cells. World J Exp Med. 2017; 7: 1-10.
5. Rao MS, Mattson MP. Stem cells and aging: Expanding the possibilities. Mech Ageing Dev. 2001; 122: 713-734.
6. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013; 153: 194-217.
7. Delgado Pulido S, Escrig-Larena J, Mittelbrunn M. T cell senescence: a novel therapeutic target for aging. An RANM. 2022; 139: 150-155.
8. Villeponteau B. The heterochromatin loss model of aging. Exp Gerontol. 1997; 32: 383-394.
9. Arancio W, Coronnello C. Repetitive sequences in aging. Aging. 2021; 13: 10816-10817.
10. Cordaux R, Batzer MA. The impact of retrotransposons on human genome evolution. Nat Rev Genet. 2009; 10: 691-703.
11. Sultana T, van Essen D, Siol O. The landscape of L1 retrotransposons in the human genome is shaped by pre-insertion sequence biases and post-insertion selection. Mol Cell. 2019; 74: 555-570 e7.
12. Sturm A, Perczel A, Ivics Z, Vellai T. The Piwi-piRNA pathway: Road to immortality. Aging Cell. 2017; 16: 906-911.
13. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. Nat Rev Genet. 2018; 19: 371-384.
14. Noroozi R, Ghafouri-Fard S, Pisarek A. DNA methylation-based age clocks: From age prediction to age reversion. Ageing Res Rev. 2021; 68: 101314.
15. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006; 126: 663-676.
16. Ocampo A, Reddy P, Martínez-Redondo P et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. Cell. 2016; 167: 1719-1733 e12.
17. Park JH, Kotani T, Konno T et al. Promotion of intestinal epithelial cell turnover by commensal bacteria: Role of short-chain fatty acids. PLoS One. 2016; 11: e0156334.
18. Magrassi L, Leto K, Rossi, F. Lifespan of neurons is uncoupled from organismal lifespan. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 4374-4379.
19. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. Nat Med. 2019; 25: 554-560.
20. Nurk S, Koren S, Rhie A et al. The complete sequence of a human genome. Science. 2022; 376: 44-53.
21. Ciobanu LG, Sachdev P, Trollor JN. Differential gene expression in brain and peripheral tissues in depression across the life span: a review of replicated findings. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 71: 281-293.
22. Ribot A. Diseases of the memory: an essay in the positive psychology. New York: Appleton; 1882.
23. Douaud G, Groves AR, Tamnes CK. A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111: 17648-17653.
24. Hainmueller T, Bartos M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. Nat Rev Neurosci. 2020; 21: 153-168.
25. Rodríguez-Matellán A, Alcázar N, Hernández F, Serrano M, Ávila J. In vivo reprogramming ameliorates aging features in dentate gyrus cells and improves memory in mice. Stem Cell Reports. 2020; 15: 1056-1066.
26. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 72: 1858-1862.
27. Ávila J, Lucas JJ, Pérez M, Hernández F. Role of Tau protein in both physiological and pathological conditions. Physiol Rev. 2004; 84: 361-384.
28. Hernández F, Ávila J. Tauopathies. Cell Mol Life Sci. 2007; 64: 2219-2233.
29. Sato C, Barthelemy NR. Mawuenyega KG. Tau kinetics in neurons and the human central nervous system. Neuron. 2018; 97: 1284-1298 e7.
30. Ávila J. Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. FEBS Lett. 2006; 580: 2922-2927.
31. García-Escudero V, Ruiz-Gabarre D, Gargini R et al. A new non-aggregative splicing isoform of human Tau is decreased in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2021; 142: 159-177.
32. Lucas JJ, Hernández F, Gómez-Ramos P, Morán MA, Hen R, Ávila J. Decreased nuclear beta-catenin, Tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. EMBO J. 2001; 20(1-2): 27-39.
33. Shi Y, Zhang W, Yang Y et al. Structure-based classification of tauopathies. Nature. 2021; 598: 359-363.
34. Gil L, Federico C, Pinedo F et al. Aging dependent effect of nuclear Tau. Brain Res. 2017; 1677: 129-137.
35. Mansuroglu Z, Benhelli-Mokrani H, Marcato V et al. Loss of Tau protein affects the structure, transcription and repair of neuronal pericentromeric heterochromatin. Sci Rep. 2016; 6: 33047.
36. Guo C, Jeong HH, Hsieh YC et al. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease. Cell Rep. 2018; 23: 2874-2880.
37. Ramírez P, Zuniga G, Sun W et al. Pathogenic Tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system. Prog Neurobiol. 2022; 208: 102181.
38. Sun W, Samimi H, Gámez M, Zare H, Frost B. Pathogenic Tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies. Nat Neurosci. 2018; 21: 1038-1048.
39. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019; 54: 61-83.

40. Tsai CC, Su PF, Huang YF, Yew TL, Hung SC. Oct4 and Nanog directly regulate Dnmt1 to maintain self-renewal and undifferentiated state in mesenchymal stem cells. Mol Cell. 2012; 47(2): 169-182.
41. Hou P, Li Y, Zhang X et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. Science. 2013; 341: 651-654.
42. Wang X, Wu J, Wang W et al. Reprogramming of rat fibroblasts into induced neurons by small-molecule compounds in vitro and in vivo. ACS Chem Neurosci. 2022; 13(14): 2099-2109.
43. Pallas-Bazarra N, Jurado-Arjona J, Navarrete M et al. Novel function of Tau in regulating the effects of external stimuli on adult hippocampal neurogenesis. EMBO J. 2016; 35: 1417-1436.
44. Lacomme M, Hales SC, Brown TW et al. Numb regulates Tau levels and prevents neurodegeneration in tauopathy mouse models. Sci Adv. 2022; 8: eabm4295.

Si desea citar nuestro artículo:
Ávila J. Envejecimiento Neuronal - ¿Es reversible?. An RANM. 2023;140(01): 43–48. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev04

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev05
Enviado: 16.11.22 | Revisado: 25.11.22 | Aceptado: 14.12.22

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

REVISIÓN

AGREGACIÓN Y PROPAGACIÓN DE Aβ EN MODELOS TRANSGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aβ AGGREGATION AND PROPAGATION IN TRANSGENIC MODELS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Juana Andreo-Lopez[1]; Miriam Bettinetti-Luque[1]; Cynthia Campos-Moreno[1]; Antonia Gutierrez[1]; David Baglietto-Vargas[1]

1. *Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma BIONAND (IBIMA-BIONAND), Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España*

Palabras clave:
Alzheimer;
Amiloide;
Propagación;
Modelos animales.

Keywords:
Alzheimer;
Amyloid;
Propagation;
Animal models.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja patología neurodegenerativa que afecta principalmente a la población de edad avanzada. Hasta la fecha, las terapias dirigidas a modificar el curso de la enfermedad no han resultado efectivas, siendo necesario descifrar en mayor detalle los procesos patogénicos que acontecen en la EA. Estudios recientes indican que la EA y otras enfermedades neurodegenerativas comparten la acumulación de proteínas con plegamiento alternativo, las cuales pueden actuar como agentes infecciosos y propagarse por el cerebro afectando al plegamiento nativo de otras proteínas. El péptido amiloide (Aβ), característico de la EA, puede adoptar una conformación de hoja β-plegada, adquiriendo ese potencial de agregar y generar intermediarios mal plegados que pueden actuar como "semillas" propagando la enfermedad dentro del cerebro. Estos estudios sugieren que dichas semillas son distintas dependiendo del paciente y subtipo de EA, albergando diferente capacidad de propagarse y toxicidad. Para poder conocer qué especies de Aβ o isoformas del péptido son más tóxicas y tienen mayor potencial de agregación, se han inoculado extractos cerebrales de pacientes de EA en modelos murinos transgénicos para esta patología. Estos estudios han proporcionado mucha información, sin embargo, la mayoría de los modelos empleados contienen una o más mutaciones dominantes para la EA familiar. Esto es de gran valor para estudiar las formas familiares de la enfermedad, pero no los casos de inicio tardío (LOAD), que representan la mayoría. En consecuencia, es necesario el desarrollo de nuevos modelos animales que representen el LOAD y permitan su estudio. En este aspecto, un nuevo modelo humanizado (hAβ-KI) generado en el centro UCI-MODEL-AD de California, recapitula ciertos rasgos del LOAD, suponiendo un modelo viable para entender cómo Aβ se propaga y favorece la progresión de la patología en el cerebro, permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la EA.

Abstract

Alzheimer´s disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder that affects mainly the elder population. To date, modifying therapies have not proven to be successful, and therefore, a major effort is necessary to unravel the pathogenic processes underlying AD. New evidences indicate that AD and many other neurodegenerative diseases have commonly the accumulation of misfolded proteins that have the potential to act as infectious agents, and propagate through the entire brain, affecting native proteins. The amyloid peptide (Aβ), characteristic of AD, can adopt a β-sheet conformation acquiring the potential to aggregate and generate misfolded intermediates that can act as "seeds" to propagate disease in the brain. Recent findings suggest that these seeds are structurally different depending on the patients and AD subtype, showing different propagation capacity and toxicity. In order to find out which Aβ species or isoforms are more toxic and have greater potential to aggregate, brain extracts from AD patients have been inoculated into transgenic AD mice brains. These approaches have provided much information, however, most of the models contain one or multiple dominant mutations of familial AD cases. This is of great value to mimic the familial forms of the disease, but not the late onset AD (LOAD), which constitute the majority of the cases. Therefore, new animal models are urgently necessary to circumvent these limitations and properly dissect the pathogenic mechanisms of this common form of the disease. As such, a new humanized Aβ model, called hAβ-KI, that has been generated by UCI-MODEL AD center at California, recapitulates certain features of LOAD. This might represent a useful LOAD model to understand how Aβ spreads and favors the progression of the pathology in the brain, hopefully enabling the development of effective therapeutic interventions for AD.

Autor para la correspondencia
David Baglietto Vargas
Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología. Facultad de Ciencias
Campus de Teatinos. Blvr. de Louis Pasteur, S/N Universidad de Málaga · 29071 Málaga
Tlf.: +34 952 131 647 | E-Mail: d.baglietto@uma.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja patología neurodegenerativa y la forma más común de demencia (1). Actualmente, en el mundo existen unos 50 millones de individuos que sufren la enfermedad, una cifra que se estima continuará creciendo hasta sobrepasar los 100 millones de personas en 2050 (2). Mientras que las muertes causadas por otras enfermedades, tales como las cardiovasculares, cáncer o SIDA han disminuido en los últimos años, las asocidadas con la EA han aumentado un 68% durante la última década (3). El incremento significativo del número de casos está generando un elevado impacto a nivel sociosanitario y económico, y a pesar de que recientemente la Agencia del Medicamento (FDA) de Estados Unidos ha autorizado el uso terapéutico de dos anticuerpos monoclonales, aducanumab (4) y lecanemab (5), su seguridad y eficacia clínica aún necesita ser confirmada. La EA fue inicialmente descrita a nivel neuropatológico al inicio de 1900 por Alois Alzheimer y, a día de hoy, se ha avanzado de forma significativa en el conocimiento celular y molecular de esta enfermedad (1–3). Por ejemplo, se conoce que las lesiones características que presentan los cerebros de los pacientes, denominadas placas seniles y ovillos neurofibrilares, están formadas por agregados fibrilares de las proteínas β-amiloide y tauhiperfosforilada, respectivamente. Sin embargo, la formación de estos agregados y el mecanismo por el cual se propagan de una región a otra del cerebro aún no se ha determinado. En relación a esto, nuevas evidencias científicas sugieren que ambos péptidos con plegamiento alternativo tienen una alta capacidad de propagarse y afectar a proteínas nativas para que adquieran una conformación aberrante, favoreciendo la progresión de la enfermedad. Por tanto, estos estudios sugieren que dichas proteínas adquieren el mismo patrón acontecido en las enfermedades priónicas, siendo capaces de infectar distintas regiones cerebrales (6,7). Una mayor comprensión de estos mecanismos patogénicos es de gran importancia para el desarrollo de nuevas terapias efectivas que puedan detener o retrasar el desarrollo de esta enfermedad, siendo determinantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren la EA.

1. Características Histopatológicas de la Efermedad de Alzheimer

A nivel molecular, la EA se define como una doble proteinopatía caracterizada por la acumulación a nivel extracelular del péptido β-amiloide o Abeta (Aβ) formando las llamadas placas seniles o amiloides, y por la acumulación intracelular de la proteína tau hiperfosforilada en estructuras conocidas como ovillos neurofibrilares (3,8,9) (Figura 1). Ambas características histopatológicas resultan de la agregación de proteínas con un plegamiento alternativo generándose conformaciones neurotóxicas con capacidad de propagación (6,10).

1.1. Patología β-amiloide

Las placas amiloides son estructuras insolubles que se originan por la acumulación progresiva del péptido Aβ liberado al parénquima cerebral (Figura 1A), que a su vez deriva del procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide (APP) por las enzimas β- y γ-secretasas (11–13) (Figura 2). Esta vía amiloidogénica se encuentra exacerbada en pacientes de Alzheimer, y ciertas mutaciones en la secuencia de APP, o de las presenilinas 1 (PS1) o 2 (PS2) que constituyen la subunidad catalítica de la γ-secretasa, promueven la formación de formas más hidrofóbicas y tóxicas del Aβ, acelerando el inicio de la patología.

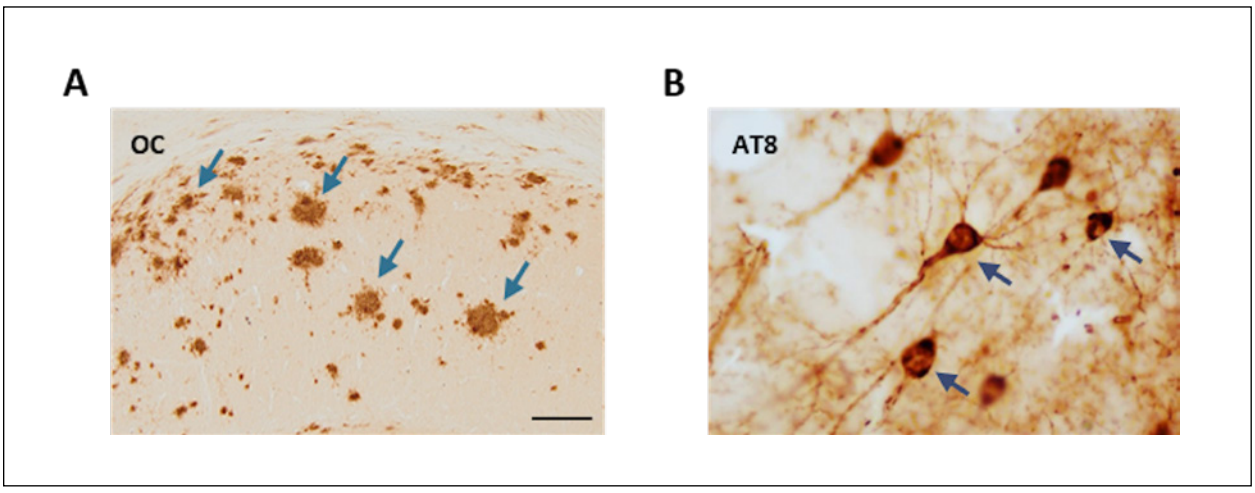


Figura 1. Lesiones histopatológicas claves de la enfermedad de Alzheimer. A) Placas amiloides extracelulares (flechas) inmunomarcadas con el anticuerpo OC. B) Ovillos neurofibrilares intraneuronales (flechas) inmunomarcados con el anticuerpo AT8. Hipocampo de ratón transgénico 3xTg-AD. Microscopía de campo claro. Barra de escala: 100 μm.

Precisamente, estas mutaciones se heredan con carácter autosómico dominante y son las responsables de las formas familiares de la EA (14). El Alzheimer familiar, también referido como Alzheimer de inicio temprano, se manifiesta a edades tempranas en los pacientes, en concreto, en torno a los 40 años de edad. Sin embargo, se da en tan solo un 1% de los casos totales de Alzheimer, siendo más prevalente (99% de los casos restantes) la forma esporádica de la EA o Alzheimer de inicio tardío. En ésta, como su nombre indica, la manifestación clínica es más tardía y su origen se ve influenciado por una serie de factores que actúan de forma sinérgica, donde algunos de los más importantes son: el envejecimiento, factores de riesgo genético (APOE4, TREM2, y otras variantes identificadas por estudios de asociación del genoma completo (GWAs en inglés), enfermedades comórbidas presentes en los pacientes y factores ambientales (14–16). No obstante, los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a este tipo de EA, se encuentran ante una intensa investigación, y a día de hoy, sigue siendo un enigma por resolver.

encuentra mayoritariamente formando depósitos a nivel vascular, dando lugar a lo que se conoce como angiopatía cerebral amiloide o CAA (11).

Adicionalmente, se han encontrado más isoformas del péptido amiloide originadas tras sufrir diversas modificaciones postraduccionales, incluyendo Aβ piroglutamato truncado ($Aβ_{N3pE}$) o Aβ fosforilado en la serina 8 (pSer8Aβ) (11,15). Todas estas isoformas de Aβ están asociadas con la progresión de la patología clínica de la EA, y se sugiere que participan en diferentes fases de la formación de placas y maduración de la enfermedad (11).

Numerosos estudios han indicado que distintas especies del péptido Aβ son capaces de generar agregados de diversos tipos, que a su vez inducen una toxicidad variable en los cerebros de los pacientes (11,17–19). Por tanto, cada individuo puede presentar una patología que difiere de los demás, incrementando la dificultad de estudiar, diagnosticar y tratar la EA.

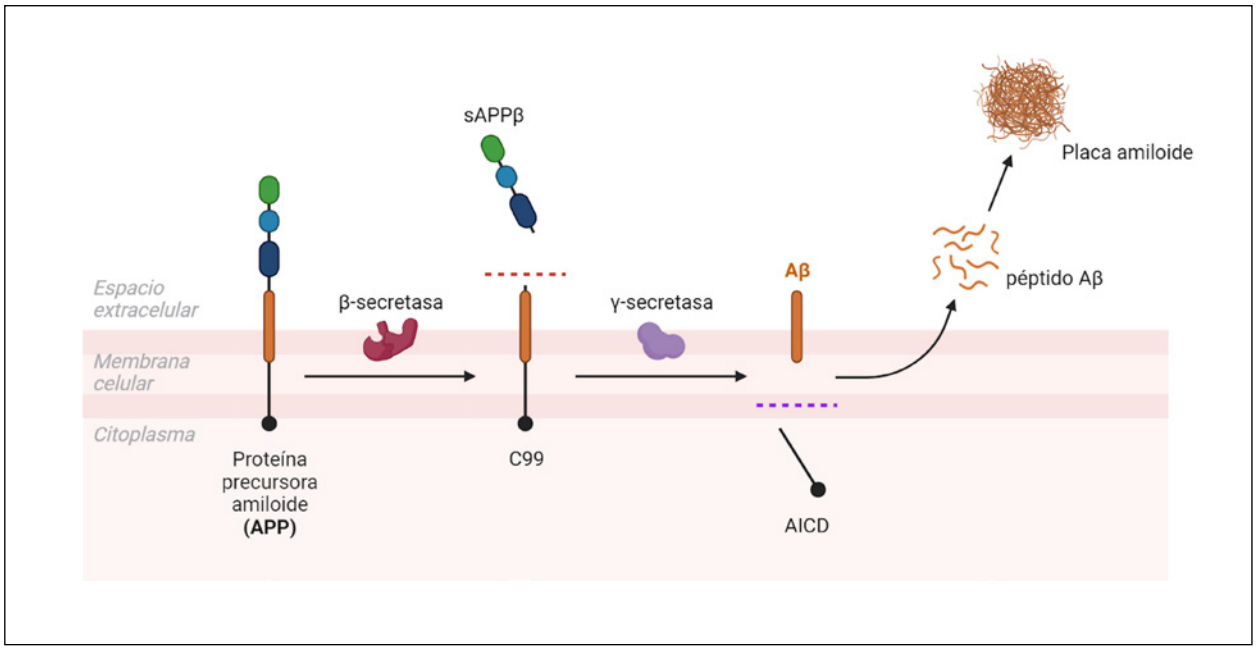


Figura 2. Procesamiento de la proteína APP por la vía amiloidogénica. La proteína transmembrana precursora de amiloide (APP) sufre un primer corte proteolítico por la enzima β-secretasa, generándose un fragmento soluble denominado sAPPβ, y otro que queda embebido en la membrana, llamado C99 por su longitud de 99 aminoácidos. A continuación, la enzima γ-secretasa escinde C99 en dos fragmentos: por un lado, el AICD y, por otro lado, el péptido Aβ que puede presentar una longitud variable entre 36-42 aminoácidos, aunque las isoformas mayoritarias son las de 40 y 42 aminoácidos. Factores genéticos como mutaciones en APP o en las enzimas secretasas, pueden potenciar esta vía amiloidogénica incrementando la producción del péptido Aβ. Este tipo de alteraciones son las que se observan en el Alzheimer de tipo familiar o de inicio temprano. Esquema modificado de la plataforma BioRender.

La longitud del péptido β-amiloide generado puede variar entre los 36 y 43 aminoácidos dependiendo del sitio de corte de la γ-secretasa, siendo los péptidos de 40 (Aβ40) y 42 aminoácidos (Aβ42) los más frecuentemente encontrados en pacientes con Alzheimer (11,17). La isoforma Aβ42 es más propensa a agregar y formar placas insolubles en el parénquima, mientras que el péptido Aβ40 se

Todo esto resalta la alta importancia de conocer qué isoformas son las más dañinas, citotóxicas, o las que tienen una mayor capacidad de agregar, entre otros aspectos. Su caracterización es esencial para poder desarrollar nuevas dianas terapéuticas dirigidas a modificar la progresión de la patología amiloide, capaces de prevenir la formación de las isoformas citotóxicas del Aβ.

1.1.1 Tipos de placas amiloides

Desde que se describió por primera vez la EA, se ha registrado la existencia de depósitos amiloides de distinta naturaleza en el cerebro de los pacientes, haciendo que cada individuo presente unos rasgos histopatológicos que difieren levemente entre ellos.

En primer lugar, los depósitos de Aβ en el parénquima cerebral son lo que se conoce como placas seniles, mientras que cuando se acumulan en los vasos sanguíneos del cerebro se denomina CAA (11). Dentro de la categoría de placas se encuentran las fibrilares, caracterizadas por la presencia del péptido Aβ en una conformación de hoja β-plegada (también denominado amiloide), además de ser positivas a los colorantes rojo Congo y Tioflavina-S, y correlacionar con la manifestación clínica de la demencia. Por otro lado, las placas pueden ser no fibrilares, comúnmente llamadas placas difusas. Éstas, por el contrario, son negativas a dichos colorantes y están más presentes en individuos sin síntomas de declive cognitivo.

Las placas amiloides también pueden clasificarse según la presencia o ausencia de componente neurítico. De esta forma, una placa será neurítica cuando presente a su alrededor axones y sinapsis dilatadas llenas de vesículas autofágicas (neuritas distróficas). Las placas neuríticas además presentan microglía y astroglía reactiva asociada. Adicionalmente, las placas fibrilares se pueden subdividir en placas clásicas con un núcleo central compacto de amiloide rodeado de una corona de Aβ oligomérico no fibrilar (*classic-cored plaques* en inglés), o bien en placas primitivas, que, por el contrario, no poseen un núcleo denso de amiloide (11,20,21).

Todas estas son las variantes de placas más comunes, aunque recientemente se han descrito nuevos tipos de depósitos. Por ejemplo, en los pacientes que sufren mutaciones familiares en el gen *PSEN1*, se ha observado un tipo de placa con aspecto de ovillo de lana (*cotton wool plaques*, en inglés) (11,15,21).

Por otro lado, también se ha encontrado en pacientes de Alzheimer de inicio temprano con elevada patología vascular y un intenso componente neuroinflamatorio, las denominadas placas de granulado grueso (*coarse-grained plaques*, en inglés) (11).

Toda esta amplia gama de depósitos amiloides refleja la heterogeneidad patológica entre los pacientes, haciendo que sea más difícil la búsqueda de un tratamiento que funcione en todos los individuos, puesto que cada uno presenta un subtipo de patología.

Conocer el proceso que subyace la formación de placas y qué papel tiene el péptido Aβ en la amiloidogénesis, son aspectos clave para poder frenar el avance de la patología.

1.2. Patología tau

De forma complementaria, y en sinergia con la patología amiloide, se encuentra la patología tau, el otro rasgo neuropatológico de la EA. Consiste en la acumulación intraneuronal de la proteína tau hiperfosforilada en estructuras conocidas como ovillos neurofibrilares (NFTs) (22) (Figura 1B). Fisiológicamente, tau es una proteína asociada a microtúbulos expresada abundantemente en el cerebro a nivel axonal. Su función se centra en promover el ensamblaje de los microtúbulos axonales mediante su unión a la tubulina. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, tau se fosforila de forma exacerbada y anómala, pierde su unión a tubulina y se trasloca del axón a los compartimentos somatodendríticos, agregándose para formar NFTs (23). Esto conlleva la desestabilización de los microtúbulos y fallos en el transporte axonal, comprometiendo la supervivencia neuronal. Se piensa que la patología tau es una de las principales causas de la muerte neuronal en la EA, y su aparición se correlaciona con el declive cognitivo de los individuos (24). Sin embargo, aparece en fases avanzadas de la enfermedad, cuando el depósito de Aβ extracelular ya ha alcanzado altos niveles.

1.3. Hipótesis de la cascada amiloide

La interacción entre ambas proteinopatías, tau y amiloide, se explica con la hipótesis de la cascada amiloide postulada por Hardy y Higgins en 1992 (25), la cual mantiene que el proceso de acumulación y agregación del péptido Aβ es clave en el inicio y propagación de la enfermedad, dado que la patología amiloide puede comenzar hasta 20 años antes de la manifestación clínica de la EA y de la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada (1,15) . No obstante, el continuo fracaso de los ensayos clínicos cuyas dianas están dirigidas al péptido Aβ, ha llevado a cuestionar la solidez de esta hipótesis. Sin embargo, y a pesar de las controversias generadas, a día de hoy sigue vigente, aunque ha sufrido algunas modificaciones a lo largo de los últimos años como la incorporación de formas oligoméricas de Aβ (15,20). Aunque sean desalentadores, estos ensayos fallidos pueden no ser motivo suficiente para rechazar o disminuir el papel de Aβ en la patogénesis de la EA, debido a los complicados factores en torno al diseño y análisis de dichos estudios clínicos.

A pesar de que el conocimiento de esta enfermedad ha aumentado mucho en las últimas décadas, todavía no se conoce bien cómo la acumulación de Aβ es capaz de inducir el desarrollo de la patología tau y los procesos neurodegenerativos asociados en los pacientes con EA. Se piensa que para que esto ocurra, es necesaria la presencia de más factores además de la propia acumulación de amiloide. En este sentido, el componente genético es de gran importancia, pues se sabe que variantes genéticas en los genes *APOE* o *TREM2* pueden tener un gran impacto sobre la propagación de la patología (1).

Por tanto, se plantea que el péptido amiloide, mediante una vía directa o indirecta, está afectando a la fisiología del cerebro, haciendo que se desencadenen la patología tau, la activación de células gliales, con el consecuente proceso neuroinflamatorio, y las manifestaciones clínicas que se observan. Además, la dotación genética de cada individuo hará que sea más o menos vulnerable a este proceso, o incluso resiliente al deterioro cognitivo. Dada su importancia, conocer cómo comienza y progresa la patología amiloide es fundamental, al igual que conocer qué factores de riesgo influyen en el proceso, para poder entender la EA y diseñar nuevas dianas terapéuticas.

2. Propagación de la patología mediante un mecanismo priónico

En la EA, al igual que en otras patologías neurodegenerativas, los agregados proteicos patogénicos pueden propagarse entre las diferentes regiones cerebrales a medida que avanza la enfermedad. Este tipo de trastornos se engloban dentro de las enfermedades asociadas a péptidos mal plegados o, como se denomina en inglés, *protein misfolding diseases* (PMDs) (26).

En este sentido, estudios liderados por los laboratorios de los doctores Soto y Jucker (6,19,27–31) han demostrado que una vez se inicia la patología amiloide, ésta es capaz de progresar y propagarse mediante un mecanismo priónico denominado "siembra" (*seeding* en inglés). Esto quiere decir que, formas mal plegadas, intermedias y oligoméricas de beta-amiloide (a las que se refiere como semillas o *seeds*) pueden actuar sobre monómeros nativos del péptido Aβ e inducir un cambio conformacional en ellos (10,32) (Figura 3). De esta manera, son reclutados y comienzan a agregar, formando estructuras oligoméricas y fibrilares que contribuyen a la propagación de la patología en el cerebro (9). Conocer cómo se produce el mecanismo de *seeding* y cuáles son los factores determinantes en este proceso, es clave para entender cómo se propaga en el cerebro la patología en la EA.

Como se ha mencionado antes, la EA puede presentarse de formas muy heterogéneas a nivel patológico y clínico, indicando que pueden existir diferentes subtipos de EA (33). En otras enfermedades priónicas, como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD), la variabilidad reside en la presencia de distintas cepas de agregados proteicos en el cerebro. A diferencia de los virus o bacterias, donde las nuevas cepas surgen debido a mutaciones en las secuencias génicas, en el caso de los agregados de proteínas se piensa que las cepas representan variaciones estructurales en la conformación de esos péptidos (15). Al igual que ocurre en CJD y otras enfermedades priónicas animales, la presencia de diferentes

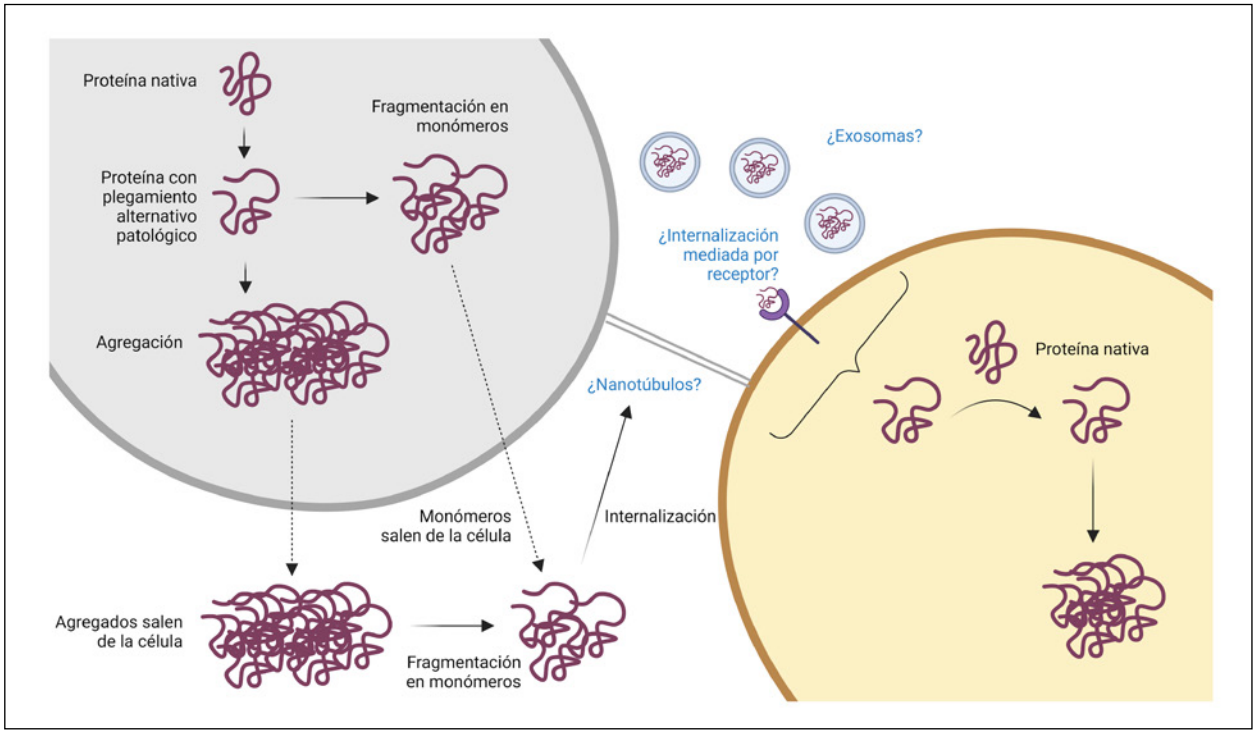


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos de propagación intercelular de las semillas patológicas de Aβ. El péptido Aβ con una conformación nativa adquiere un plegamiento alternativo. De esta forma, es capaz de agregar con otros péptidos mal plegados de Aβ y formar estructuras oligoméricas y fibrilares. Los monómeros y agregados de Aβ que llegan al parénquima cerebral formarían agregados mayores hasta dar lugar a las placas. Las semillas de Aβ podrían ser transferidas a otras células mediante exosomas, nanotúbulos, endocitosis mediada por receptor, entre otros mecanismos, y así propagarse célula a célula a otras regiones cerebrales. Esquema realizado en la plataforma BioRender.

cepas de priones en el cerebro es lo que determina el fenotipo clínico y patológico del paciente (34). Por este motivo, dado que, tanto Aβ como fosfo-tau han mostrado tener propiedades priónicas, se piensa que la heterogeneidad que se observa en los pacientes puede explicarse por la presencia de distintas cepas de agregados proteicos en sus cerebros (15).

Ahora bien, se pueden definir las cepas amiloides como proteínas con una estructura química idéntica, pero conformacionalmente distintas debido a que han adquirido un plegamiento alternativo como consecuencia de un agente externo (15,35). Cada una de estas especies tiene sus propias características bioquímicas y está asociada con diferente fenotipo clínico (34). A día de hoy, qué cepas de Aβ son las más tóxicas todavía se desconoce, aunque los estudios apuntan a que los agregados más pequeños y solubles correlacionan mejor con la progresión de la enfermedad, por lo que se piensan que son más perjudiciales que los agregados de mayor tamaño (15).

De forma adicional a este tipo de propagación, se encuentra lo que se denomina siembra heteróloga (*cross-seeding* en inglés o *seeding* heterólogo). Ocurre cuando oligómeros formados por una proteína mal plegada pueden promover el plegamiento alternativo de otra proteína diferente (36). Esto sucede en multitud de proteínas que se pliegan con una conformación de hoja β-plegada, denominadas comúnmente como amiloides funcionales. Este tipo de agregación podría explicar la diversidad de agregados que se encuentran en los pacientes con EA y, por ejemplo, explicaría por qué existen pacientes con más de una PMD, o por qué sufrir una PMD aumenta el riesgo de sufrir una segunda PMD. Todo esto añade dificultad y complejidad al estudio de la enfermedad, y son factores a tener en cuenta a la hora de desarrollar una terapia efectiva.

2.1. Evidencia científica a favor de la propagación priónica de la patología amiloide

La agregación y acumulación de péptidos de Aβ se consideran dos eventos clave en la patogénesis de la EA, y en esta revisión nos vamos a centrar en comentar estudios que nos han permitido avanzar en el conocimiento de este proceso patogénico. En relación a lo comentado, diversas evidencias científicas indican que la inoculación intracerebral de homogenados de cerebro (que contienen agregados de Aβ) en modelos murinos transgénicos, acelera la formación de depósitos de Aβ en los individuos inyectados, sugiriendo que los agregados de Aβ son capaces de propagarse por sí mismos por el cerebro de una forma similar a los priones (6,10,37). En este sentido, un estudio reciente (38) indica que los agregados de Aβ pueden circular por la sangre y penetrar en el cerebro, donde inducen el desarrollo de patología amiloide y déficits neuronales. En este estudio, un ratón con patología de la EA se encontraba en parabiosis con un ratón sano, y tras un tiempo, el sano desarrolló patología amiloide por estar en contacto con sangre del ratón que presentaba esta misma patología. En concordancia con este estudio, se ha demostrado que la infusión de sangre de animal transgénico de la EA en ratones modelo de la enfermedad, es capaz de inducir en estos animales receptores una aceleración de la patología amiloide (28).

Por otro lado, otros estudios interesantes muestran que la patología de Aβ no solo puede transmitirse entre primates no humanos (39), sino también entre humanos (19,40). En estos estudios se descubrió que los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento (GH) que habían sido tratados con esta hormona derivada de hipófisis humana *postmortem*, padecieron en su mayoría la enfermedad priónica Creutzfeldt-Jakob. No solo eso, sino que además dichos pacientes tratados con GH humana presentaban una mayor acumulación de Aβ en sus cerebros y vasos sanguíneos. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que el péptido amiloide estaba presente en el material humano usado en el tratamiento para la deficiencia en esta hormona. De ese modo, el Aβ, mediante un mecanismo de *seeding*, había inducido en un 50% de los pacientes una neuropatología similar a la de la EA.

En conjunto, estos estudios descritos anteriormente sugieren que las semillas de Aβ son claves en los procesos de propagación de la patología por todo el cerebro. Por tanto, es esencial realizar ensayos de agregación *in vivo* e *in vitro* que permitan conocer más profundamente cómo ocurre este fenómeno y qué tipo de semillas son las que participan de forma más activa en estos procesos patogénicos de propagación.

En la actualidad, podemos encontrar una amplia diversidad de estudios *in vivo* en los que los inóculos ricos en agregados amiloides presentan una naturaleza muy diversa. Por un lado, se pueden inyectar homogenados de cerebro, que provienen tanto de pacientes de Alzheimer, como de ratón transgénico (17). Por otro lado, pueden inyectarse preparados de Aβ sintético (37). En general, los resultados de dichos estudios indican que los inóculos sintéticos tienen una menor capacidad de propagar la patología amiloide comparados con los inóculos procedentes de modelos murinos o humanos. No obstante, los resultados de estas investigaciones en modelos murinos de la EA sugieren que i) los tipos de semillas presentan una configuración diferente, teniendo una mayor capacidad infectiva los extractos procedentes de muestras de humanos y ratón en comparación con extractos sintéticos, ii) en gran cantidad de pacientes de la EA la patología es mixta, pudiendo diferentes proteínas heterólogas participar en los procesos de agregación, iii) los extractos de humanos y modelos murinos contienen otros elementos adicionales que pueden participan en la propagación, tales como pueden ser las chaperonas (29,37). Esto demuestra el carácter priónico del péptido Aβ, la posibilidad de poder propagar la

patología por sí mismo y la gran diversidad de posibles agregados con distinta capacidad infectiva tanto en los extractos cerebrales de pacientes de EA, como en los modelos murinos. Por tanto, un mayor conocimiento en estos fenómenos de *seeding* del péptido Aβ permitirá que este proceso represente una importante diana terapéutica para la EA, con el objetivo de mitigar o ralentizar el curso de la enfermedad.

2.2. Limitaciones y factores que influyen en los procesos de propagación de la patología amiloide

Tras considerar todos estos estudios, se puede concluir que el mecanismo de *seeding* se encuentra influenciado principalmente por cuatro parámetros: el tipo de semilla inyectado, el huésped que la recibe, la ruta de administración empleada y el tiempo de incubación de la semilla en el individuo (10) (Figura 4).

Adicionalmente, existen otros factores que influyen de forma significativa en la propagación de amiloide. Por ejemplo, la vía de administración de las semillas de Aβ es un nuevo aspecto a tener en cuenta. Se ha observado que la administración intraperitoneal de extractos ricos en Aβ pueden inducir amiloidosis en modelos murinos transgénicos para la enfermedad, aunque la concentración y el tiempo de incubación requeridos para ello es mayor que cuando la inoculación es intracerebral (19,30). De la misma forma, la administración oral de altas cantidades de extractos cerebrales de pacientes de Alzheimer y de ratones transgénicos envejecidos, no ocasiona un efecto en la patología cerebral (19).

Aunque los estudios anteriormente comentados han demostrado que tanto el tiempo de incubación como la ruta de administración son factores críticos en el tipo de agregado que se forma a nivel cerebral, es importante destacar que la mayoría de ellos se han realizado en modelos murinos que representan la forma de la enfermedad de inicio temprano. Si bien nos han ayudado a entender las

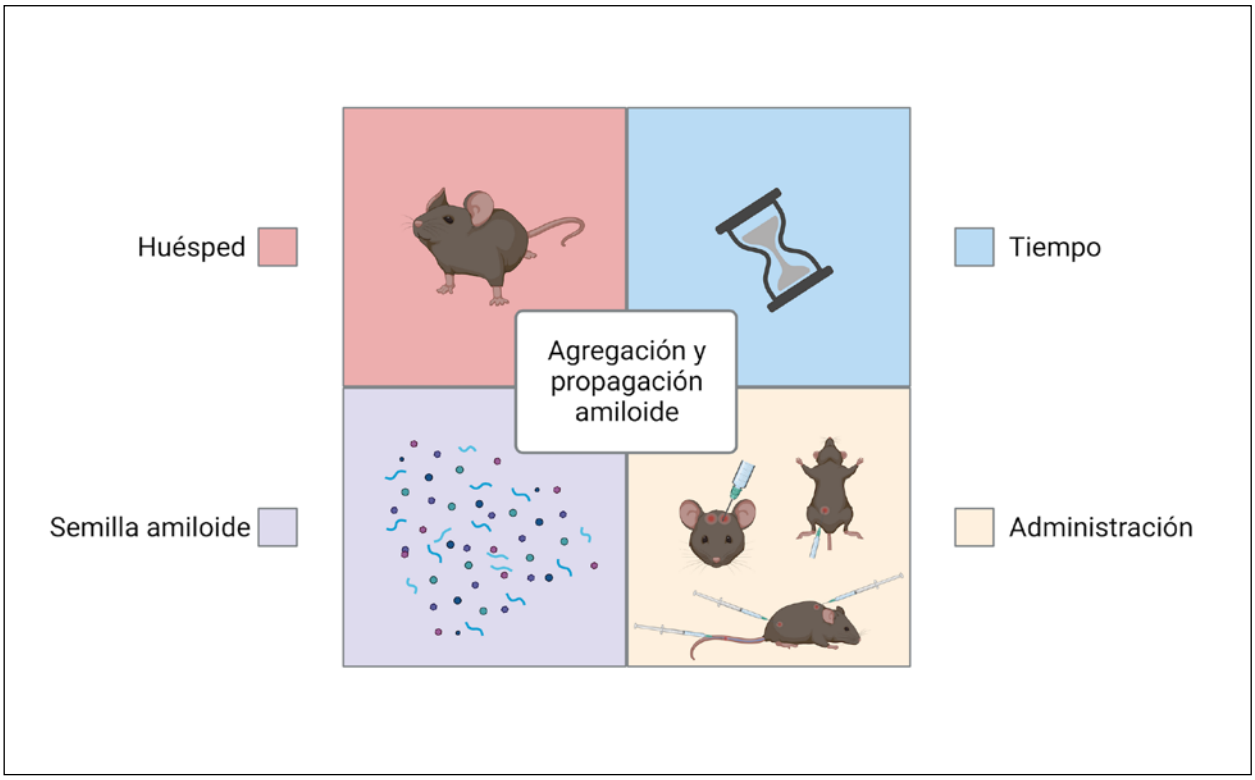


Figura 4. Esquema de los factores principales que afectan al proceso de propagación de la patología amiloide. Tanto el origen de la semilla, como el huésped que la recibe, el tiempo de incubación con la misma y la vía de administración, son factores que afectan a cómo se propaga la patología en la Enfermedad de Alzheimer. Esquema realizado en la plataforma BioRender.

Este último, el tiempo de incubación, es altamente importante. Diversos estudios sugieren que no es la edad del animal inyectado lo que afecta a la propagación, sino el tiempo de incubación con las semillas de Aβ lo que realmente potencia la deposición de amiloide y su propagación a otras regiones del cerebro (17,31).

bases generales de este trastorno neurodegenerativo, la mayoría de los casos asociados a la EA son de inicio tardío, por lo que es de gran importancia el desarrollo de nuevos modelos que reproduzcan esta forma mayoritaria de la EA, y nos permitan entender cómo la propagación de la patología amiloide ocurre en ellos.

Con ese objetivo, el equipo de la Universidad de California, Irvine (UCI), que forma parte del consorcio MODEL-AD (del inglés *Model Organisms Development and Evaluation for Late-Onset Alzheimer's Disease*), liderado por el doctor Frank LaFerla, y en colaboración con nuestro grupo de investigación, ha conseguido desarrollar un nuevo modelo animal para la EA de inicio tardío, llamado hAβ-KI, en el que se ha humanizado la secuencia del Aβ murino (41). Concretamente, se ha insertado la secuencia *wild-type* del Aβ humano en el *locus* del gen *App* de ratón, por lo que, al estar bajo el control de su promotor endógeno, se expresa de forma fisiológica y sin ninguna mutación. Este modelo mejora a sus antecesores amiloidogénicos, ya que no contiene mutaciones de la forma familiar, no se sobreexpresa el gen humano, no se encuentra modulado por promotores exógenos y el fragmento humanizado no está insertado de forma aleatoria en el genoma del roedor (42). Este nuevo modelo se caracteriza por presentar daños cognitivos, plasticidad sináptica, cambios en el volumen cerebral, alteraciones inflamatorias, gránulos positivos al ácido periódico de Schiff (PAS) asociados con la edad y cambios de expresión génica (Figura 5). Además, el exón 14 que codifica para la secuencia de Aβ de humano, se encuentra flanqueado por sitios *loxP*, permitiendo una supresión inducible de la expresión del péptido Aβ (41). Este modelo murino, donde se ha humanizado la secuencia de Aβ, puede servir como plataforma para introducir otros factores genéticos y ambientales asociados a la forma tardía del Alzheimer, y estudiar en más profundidad cómo estos factores pueden influir en el desarrollo y progresión de la EA, incluidos los agregados amiloideos.

A pesar de que este modelo transgénico para LOAD es una herramienta prometedora, todavía existen ciertas limitaciones a considerar. Por ejemplo, el Aβ de humano expresado en estos ratones *knock-in* no consigue formar placas amiloides, aunque según los estudios *in vitro*, sus semillas de Aβ sí que son competentes para agregar (41). Los investigadores plantean que esto puede ser debido a que hace falta la influencia de otros factores de riesgo adicionales, o más tiempo, que permitan la formación de los agregados insolubles amiloides. A su vez, la introducción de otros genes humanizados, tales como los que codifican para las proteínas tau o ApoE, puede ser de vital importancia para comprender mejor la interacción entre los mismos, y generar mejores modelos que reproduzcan de forma más eficiente los mecanismos que subyacen en la forma tardía de la enfermedad.

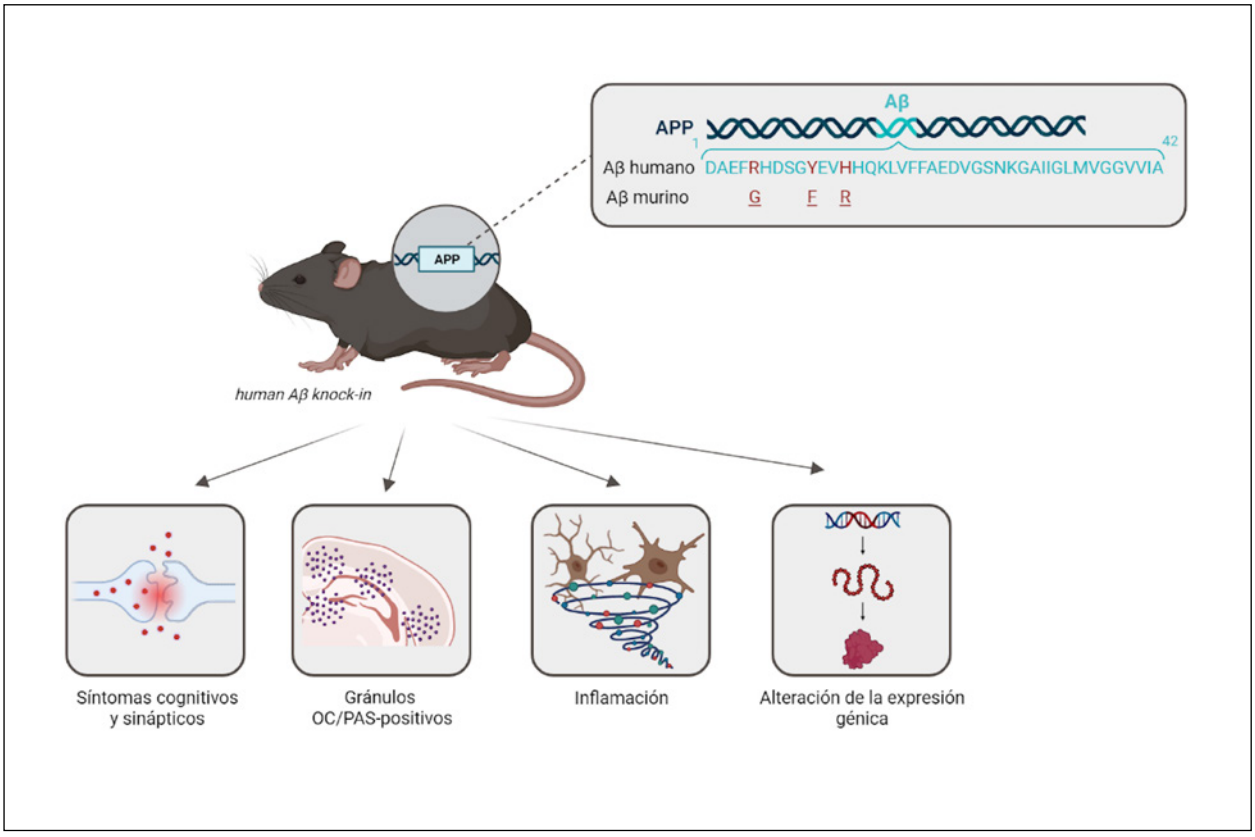


Figura 5. Representación esquemática de las principales características del modelo murino human Aβ knock-in (hAβ-KI). Genéticamente, la secuencia del péptido Aβ de humano se encuentra insertada en el gen APP de ratón. Este modelo presenta síntomas de declive cognitivo y disfunción sináptica, neuroinflamación, alteración de la expresión génica y presencia de acúmulos de material de desecho positivos para la tinción PAS (ácido periódico-Schiff). Esquema realizado en la plataforma BioRender.

CONCLUSIONES

A pesar de que el conocimiento sobre la patología celular y molecular de la EA no ha hecho más que crecer en las últimas décadas, aún no existe una terapia eficaz capaz de frenar el progreso de la enfermedad. Por tanto, continuar y aumentar los estudios y la investigación en este campo es de vital importancia. Si se consigue conocer en detalle cómo se inicia la patología o cuáles son las cepas que más influyen en la propagación y en la formación de agregados proteicos más citotóxicos, entre otros aspectos, se podrán desarrollar terapias más avanzadas que nos permitan, en cierto grado, prevenir la EA. Para ello, es de una alta relevancia biológica hacer estudios de *seeding*, que proporcionen información de cómo se forman los depósitos de Aβ, cómo se propagan, o cómo poder evitar que adquieran conformaciones alternativas, entre otros. Por último, y más importante, hay que realizar estos estudios en nuevos modelos murinos que representen mejor el avance de la enfermedad de estadio tardío, ya que, permitirá una mejor traslacionalidad de los resultados desde la investigación básica a sus aplicaciones clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-100 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía (proyecto P18-RT-2233 a AG) cofinanciado por el programa operativo FEDER 2014-2020. Las figuras de este artículo han sido elaboradas en biorender.com.

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. Golde TE. Alzheimer's disease: the journey of a healthy brain into organ failure. Mol Neurodegener. 2022; 17: 1-19.
2. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2022; 18(4): 700-789.
3. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. Cell. 2019; 179: 312-339.
4. Dhillon S. Aducanumab: First approval. Drugs. 2021; 81(12): 1437-1443.
5. McDade E, Cummings JL, Dhadda S et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: Detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. Alzheimers Res Ther. 2022; 14(1): 1-17.
6. Jucker M, Walker LC. Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. Nat Neurosci. 2018; 21: 1341-1349.
7. Gómez-Gutiérrez R, Morales R. The prion-like phenomenon in Alzheimer's disease: Evidence of pathology transmission in humans. PLoS Pathog. 2020; 16(10): 1-6.
8. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC et al. Alzheimer disease. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 1-47.
9. Li X, Ospitalieri S, Robberechts T et al. Seeding, maturation and propagation of amyloid β-peptide aggregates in Alzheimer's disease. Brain. 2022; 145(10): 3558-3570.
10. Ulm BS, Borchelt DR, Moore BD. Remodeling Alzheimer-amyloidosis models by seeding. Mol Neurodegener. 2021; 16: 1-11.
11. Boon BDC, Bulk M, Jonker AJ et al. The coarse-grained plaque: a divergent Aβ plaque-type in early-onset Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2020; 140(6): 811-830.
12. Xu G, Ran Y, Fromholt SE et al. Murine Aβ over-production produces diffuse and compact Alzheimer-type amyloid deposits. Acta Neuropathol Commun. 2015; 3: 72.
13. Zhou R, Yang G, Guo X et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase. Science. 2019; 363(6428): 1-8.
14. Hoogmartens J, Cacace R, van Broeckhoven C. Insight into the genetic etiology of alzheimer's disease: a comprehensive review of the role of rare variants. Alzheimers Dement. 2021; 13(1): 1-14.
15. Lau HHC, Ingelsson M, Watts JC. The existence of Aβ strains and their potential for driving phenotypic heterogeneity in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2021; 14: 17-39.
16. Parhizkar S, Arzberger T, Brendel M et al. Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE. Nat Neurosci. 2019; 22(2); 191-204.
17. McAllister BB, Lacoursiere SG, Sutherland RJ, Mohajerani MH. Intracerebral seeding of amyloid-β and tau pathology in mice: Factors underlying prion-like spreading and comparisons with α-synuclein. Neurosci and Biobehav Rev. 2020; 11: 1-27.
18. Durán-Aniotz C, Moreno-González I, Gámez N et al. Amyloid pathology arrangements in Alzheimer's disease brains modulate in vivo seeding capability. Acta Neuropathol Commun. 2021; 9(56): 1-13.
19. Morales R, Bravo-Alegría J, Moreno-González I et al. Transmission of cerebral amyloid pathology by peripheral administration of misfolded Aβ aggregates. Mol Psychiatry. 2021; 26(10): 5690-5701.

20. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016; 8(6): 595-608.
21. Calderón-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease. Handb Clin Neurol. 2018; 145: 325-337.
22. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 2020; 23(10): 1183-1193.
23. Gibbons GS, Lee VMY, Trojanowski JQ. Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological tau: a review. JAMA Neurol. 2019; 76(1): 101-108.
24. Holtzman DM, Carrillo MC, Hendrix JA et al. Tau: From research to clinical development. Alzheimers Dement. 2016; 12(10): 1033-1039.
25. Hardy J, Higgins G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992; 256(5054): 184-185.
26. Moreno-González I, Soto C. Misfolded protein aggregates: Mechanisms, structures and potential for disease transmission. Semin Cell Dev Biol. 2011; 22(5): 482-487.
27. Morales R, Durán-Aniotz C, Castilla J et al. De novo induction of amyloid-β deposition in vivo. Mol Psychiatry. 2012; 17(12): 1347-1353.
28. Morales R, Durán-Aniotz C, Bravo-Alegría J et al. Infusion of blood from mice displaying cerebral amyloidosis accelerates amyloid pathology in animal models of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(213): 1-16.
29. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. Science. 2006; 313(5794): 1781-1784.
30. Eisele YS, Obermüller U, Heilbronner G et al. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. Science. 2010; 330(6006): 980-982.
31. Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH et al. The presence of Aβ seeds, and not age per se, is critical to the initiation of Aβ deposition in the brain. Acta Neuropathol. 2012; 123(1): 31-37.
32. Friesen M, Meyer-Luehmann M. Aβ Seeding as a tool to study cerebral amyloidosis and associated pathology. Front Mol Neurosci. 2019; 12(233): 1-9.
33. Condello C, Lemmin T, Stöhr J et al. Structural heterogeneity and intersubject variability of Aβ in familial and sporadic Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2018; 115(4): E782–E791.
34. Makowski L. The structural basis of amyloid strains in Alzheimer's disease. ACS Biomater Sci Eng. 2020; 6(5): 2498-2505.
35. Tian Y, Meng L, Zhang Z. What is strain in neurodegenerative diseases? Cell Mol Life Sci. 2020; 77(4): 665-676.
36. Morales R, Moreno-González I, Soto C. Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases. PLoS Pathog. 2013; 9(9): 1-4.
37. Stöhr J, Watts JC, Mensinger ZL et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (Aβ) prions. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(27): 11025-11030.
38. Bu XL, Xiang Y, Jin WS et al. Blood-derived amyloid-β protein induces Alzheimer's disease pathologies. Mol Psychiatry. 2018; 23(9): 1948-1956.
39. Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of β-amyloidosis in primates. J Neural Transm. 2006; 113(9): 1243-1251.
40. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH et al. Amyloid-β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. Acta Neuropathol. 2017; 134(2): 221-240.
41. Baglietto-Vargas D, Forner S, Cai L et al. Generation of a humanized Aβ expressing mouse demonstrating aspects of Alzheimer's disease-like pathology. Nat Commun. 2021; 12(1): 1-16.
42. Trujillo-Estrada L, Sánchez-Mejías E, Sánchez-Varo R et al. Animal and cellular models of Alzheimer's disease: Progress, promise, and future approaches. Neuroscientist. 2022; 28(6): 572-593.

Si desea citar nuestro artículo:
Andreo-Lopez J, Bettinetti-Luque M, Campos-Moreno C, Gutierrez A, Baglietto-Vargas D. Agregación y propagación de Aβ en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. An RANM. 2023;140(01): 49–58. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev05

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev06
Enviado*: 04.10.22 | Revisado: 11.10.22 | Aceptado: 12.11.22
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

CAMBIO CLIMÁTICO, SALUD Y PERSONA MAYOR

CLIMATE CHANGE, HEALTH AND THE ELDERLY

José Manuel Ribera Casado[1]

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Gerontología y Geriatría. Catedrático Emérito de Geriatría (UCM)*

Palabras clave:
Cambio Climático;
Salud;
Envejecimiento;
Persona mayor;
Contaminación.

Keywords:
Climate Change;
Health;
Aging;
Elderly;
Contamination.

Resumen

El cambio climático constituye una de las grandes amenazas actuales para la salud. En esta revisión se recogen algunas de las evidencias más recientes aparecidas en las publicaciones médicas, con el énfasis puesto en aquellas referidas a la población de más edad, víctimas preferentes debido a las pérdidas funcionales derivadas del proceso de envejecer. Aumentan la mortalidad y la morbilidad sobre todo la vinculada a complicaciones cardiacas o respiratorias, especialmente en pacientes crónicos. Sube la incidencia de enfermedades infecciosas. Crecen, especialmente, las transmitidas a través de una atmósfera y/o un agua contaminadas, con baja calidad en sus propiedades físico-químicas y biológicas. Aunque el fenómeno es global las víctimas principales están siendo los ciudadanos de los países más pobres y peor preparados para hacerle frente. En la parte final se exponen algunas sugerencias, ofertadas también por la literatura, para minimizar los efectos de este fenómeno y frenar su desarrollo.

Abstract

The consequences of climate changes are, at this moment, one of the greatest threats for human health, especially when we talk of older population. This paper collects same recent evidences coming from medical literature, with the enphasis foccussed on elderly people, preferent victims of these changes, due to the functional losses produced during the aging proccess. There is an increase in mortality and morbidity, especially among patients with chronic conditions and/or cardiac and respiratory diseases. There is, also, an increase in the incidence of infectious diseases attributable to air and water contamination, beause of a lower quality in their physical, chemical and biological propierties. Altough it is a global phenomenon, it incides most on victims from the poorest and less pepared countries. The last part of the paper offers, also according with reccent medical studies, some suggestions oriented on what we can do to limit these deletereous effects.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años los medios de comunicación informan a diario de todo tipo de cuestiones vinculadas con la realidad del cambio climático (CC). Lo hacen sobre los condicionantes que lo determinan y sobre su evolución histórica, acelerada en los últimos decenios. Insisten, también, en su carácter antropocéntrico y acerca de las consecuencias negativas a que está dando lugar este fenómeno sea cual fuere el aspecto que se analice. Dan cuenta de los desastres que, previsiblemente, van a aparecer en el futuro e incluso de las eventuales medidas necesarias de carácter general para hacer frente a esta amenaza.

Menos conocidos, aunque también con literatura cada vez más abundante, son los efectos presentes y, eventualmente, futuros que el CC determina sobre la salud individual y poblacional. Todo ello se acentúa si nos focalizamos en la población de más edad, objeto también, de interés creciente y con literatura específica orientada en esa dirección. En estos aspectos –salud y vejez- pretendo centrar mis comentarios.

1.- EFECTOS DEL CC SOBRE LA SALUD

Fenómenos derivados del CC como el calentamiento global, el deshielo acelerado de los polos, el aumento progresivo en frecuencia e intensidad de fenómenos meteorológicos extremos y otros desastres similares, conllevan unos problemas directa e indirectamente relacionales con la salud para los que están poco preparados los sistemas sanitarios de los distintos países e incluso la

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

propia Organización Mundial de la Salud (OMS). Las publicaciones sanitarias lo editorializan y comentan, al tiempo que urgen a tomar ya medidas eficaces (1-5). Alguno de estos artículos editoriales aparece compartido por 18 revistas de primer nivel, lo que orienta sobre la magnitud del problema y la importancia que le otorga la comunidad médica (6). También toman posición otros colectivos como las sociedades científicas médicas (7) o determinados grupos sociales implicado (8).

Las vías por las que nuestra salud se está viendo afectada son infinitas. También las consecuencias que se detectan sea cualquiera el ámbito que se analice. Aumentan la mortalidad y la morbilidad, sobre todo aquella vinculada a complicaciones cardiacas o respiratorias, especialmente entre los sujetos con procesos crónicos. Se incrementan las enfermedades infecciosas, muchas de ellas relativamente nuevas. En este ámbito crecen, especialmente, las transmitidas a través de una atmósfera y/o un agua contaminadas, con baja calidad en sus propiedades físico-químicas y biológicas. Aunque el fenómeno es global las víctimas principales están siendo los ciudadanos de los países más pobres y peor preparados para hacerlas frente.

El aumento de las temperaturas potencia el desarrollo de infecciones, modificando las características de los insectos que actúan como vectores, su agresividad, la duración de su vida y el índice de infección. Son más frecuentes las reacciones alérgicas severas ante alérgenos transmitidos por el aire, con frecuencia nuevos o poco habituales (9). Aumentan, también, problemas ya conocidos pero no resueltos como la desnutrición, más acusada entre la población infantil, especialmente en las áreas geográficas donde este problema ya venía siendo endémico. Esta consecuencia se deriva, especialmente, de los efectos nocivos del cambio climático sobre la agricultura y de la falta de una respuesta proporcional para corregir este efecto. Otro capítulo añadido muy importante hace referencia al incremento exponencial de todo tipo de trastornos mentales.

Se conocen algunos datos muy significativos. La OMS estima que en Europa la mortalidad atribuible a la elevación de la temperatura habría aumentado en un 33 % entre los años 2000 y 2018 y que una de cada tres muertes debidas al calor en este continente tiene su origen en la acción negativa del hombre, proporción aún más alta si nos centramos en las poblaciones de más edad (10). A las partículas circulantes en el aire derivadas de los combustibles fósiles y de la agricultura se atribuyen 400.000 muertes prematuras en Europa durante el año 2018 (11). Algún trabajo habla de 8,7 millones de muertes prematuras al año en todo el mundo debidas al CC, casi el doble de los 4,4 millones de fallecimientos atribuidos a la Covid-19 (1).

Las consecuencias negativas del cambio climático afectan a todas y a cada una de las especialidades médicas. Su secuela de manifestaciones resulta, con frecuencia, atípica y puede llegar a ser extraordinariamente amplia. Un área de investigación al alza la constituye el impacto sobre la salud mental. Una revisión que analiza 120 trabajos originales en este campo publicados entre 2003 y 2020 aporta datos de interés. La exposición a diferentes agresiones climáticas se asocia con distrés psicológico, empeoramiento de la salud mental y aumento de la mortalidad en sujetos con o sin antecedentes en este sentido. Se asocia, también, con un incremento en las tasas de ingresos hospitalarios en los servicios de psiquiatría y en la de suicidios (12-13).

La interrelación cambio climático/salud no se establece sólo en una dirección. La actividad de quiénes nos movemos en el mundo sanitario como profesionales, técnicos o gestores, contribuye también –muchas veces sin ser conscientes de ello- a acentuar los fenómenos negativos derivados de este proceso. Desde los sistemas de salud también se contribuye a jugar un papel negativo en el empeoramiento del CC. Un estudio británico considera que en su país el *"National Health Service"* contribuye en un 5,7% a generar lo que se conoce como "huella del carbón" (14), un medidor indirecto pero muy fiable, admitido por la comunidad internacional, para cuantificar el nivel de agresión derivado del CC. A su través se obtienen valores del equivalente al dióxido de carbono generado por combustibles fósiles debidos a la actividad humana, así como de la cuantía de los llamados gases de efecto invernadero tales como el metano, el óxido nítroso y los compuestos fluorados.

2.- PECULIARIDADES EN EL CASO DE LA POBLACIÓN ANCIANA

Las poblaciones más vulnerables están especialmente expuestas. Entre ellas ocupan un lugar destacado los ciudadanos de más edad. Esta mayor vulnerabilidad ha sido objeto de estudios específicos, en algunos casos acotándolos a áreas geográficas determinadas (15). En otros con un carácter más general (16) se valora el papel que juegan las características específicas individuales del anciano, médicas y de encaje social, su situación económica, el tipo de recursos comunitarios disponibles o la facilidad para acceder a los mismos ante cualquier situación de emergencia

Los efectos del CC sobre la población de edad avanzada deben, además, ser contemplados desde la perspectiva demográfica, con un aumento mantenido y progresivo a lo largo del último siglo. Se calcula que en 2050 habrá en el mundo más de mil quinientas millones de personas mayores de 65 años, una sexta parte de la población total. Ello determina problemas de índole física, mental, económica, política, ética y social que deben tomarse en consideración. Lo ocurrido con la pandemia de COVID-19 es una buena referencia en este terreno (17).

El interés por el tema contemplado desde la perspectiva del colectivo de más edad no es nuevo. Se viene analizando desde hace años y ha rebasado la literatura científica para llegar a los medios de comuni-

cación de carácter general. El diario "*The New York Times*" titulaba no hace mucho un artículo con la expresiva frase de "Las personas mayores contribuyen al cambio climático y lo sufren" (18), que sirvió de base para una tribuna pública de debate mantenida por el periódico durante un tiempo. Ese artículo introducía una idea muy simple pero sugerente aplicada al CC: "las personas mayores pueden tener una ventaja: lo han visto suceder y han vivido su desarrollo …". Aportaba el dato de un mayor consumo de energía en el medio residencial paralelo al aumento en la edad media de los residentes o del mayor riesgo para el colectivo de una complicación tan simple como los apagones de luz, especialmente si el sujeto vive solo.

En 2016 la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos dedicaba un documento al tema cuyo resumen publicó en inglés y en español bajo el título de "El cambio climático y la salud en las personas mayores" (19). De manera muy gráfica y con lenguaje sencillo exponía diferentes vías a través de las cuales podrían producirse los daños, así como algunas recomendaciones para minimizarlos.

Se han publicado libros sobre el tema. En nuestro país, por ejemplo, uno extenso, de carácter general (20) donde los problemas relativos a la salud no constituyen su eje fundamental, pero que tiene un indudable interés ya que supone un enfoque muy adecuado para establecer el marco global desde el que se plantea el tema y donde se deben analizar el problema.

La protección de los derechos de las personas mayores en el marco del CC ha sido abordada de forma extensa por Naciones Unidas (17, 21-22). Se denuncia que "los prejuicios contra las personas mayores, considerándolas frágiles, enfermas y dependientes, conducen a su marginación y dan legitimidad a prácticas excluyentes". Estos documentos enumeran las diferentes maneras a través de las cuales el CC puede interferir en los derechos de este colectivo y aportan, en sus conclusiones, una serie de recomendaciones para evitar o minimizar este riesgo.

Médicos alemanes de atención primaria han realizado un estudio que valora la percepción del fenómeno y de sus consecuencias para la salud por parte de la población mayor, tomando como punto de referencia el aumento de las temperaturas (23). Loa resultados evidencian la necesidad de una mayor información al colectivo de mayores, muchos de las cuales manifiestan su ignorancia sobre el tema, cuando no su escepticismo. Los autores sugieren que tanto los profesionales de enfermería como las redes sociales pueden ser agentes de primer nivel para contribuir a mejorar esta situación.

Fenómenos como el aumento en el número y duración de episodios con temperaturas extremas, de inundaciones, de huracanes o la modificación en los patrones más habituales de infección derivados del CC, afectan especialmente al grupo de población de más edad. Por ello conviene recordar que a lo largo de la vida tienen lugar pérdidas que, de manera desigual pero constante, afectan al organismo tanto en su conjunto como en sus diversos componentes. La resultante es un aumento de vulnerabilidad ante cualquier tipo de estímulo nocivo (24). A ello contribuye el llamado envejecimiento primario o fisiológico, que viene condicionado por la carga genética con la que nacemos y por el consumo progresivo de nuestras reservas debidas al mero ejercicio de vivir.

Al envejecimiento primario se suman las pérdidas generadas por lo que llamamos envejecimiento secundario. Las correspondientes a las secuelas de enfermedades o accidentes, pero, sobre todo, las condicionadas por el tipo de vida previo y por la duración e intensidad de los factores de riesgo a que hemos estado sometidos. En este terreno cobra especial significado todo lo relativo al grado de actividad (o inactividad) física en el que se ha movido nuestra vida, al tipo de alimentación que hemos llevado, y a la contaminación ambiental a la que hemos sido expuestos, con el tabaco a la cabeza.

Según envejecemos pesan cada vez más las pérdidas derivadas del envejecimiento secundario. A los 70-80 años las limitaciones atribuibles al envejecimiento primario apenas representan un 25 % del total, correspondiendo el otro 75 % al envejecimiento secundario. Esto es importante ya que el envejecimiento secundario puede combatirse de manera eficaz, sobre todo por la vía de la prevención, lo que permite afrontar en mejores condiciones y con una mayor carga de reserva fisiológica cualquier tipo de agresión, incluidas las derivadas del cambio climático. En todo caso en las edades avanzadas se acumulan en mayor medida fenómenos negativos como la comorbilidad, la cronicidad, la polifarmacia, el número y duración de ingresos hospitalarios y lo que hoy conocemos como situaciones de fragilidad.

El resultado es que las reservas orgánicas se van consumiendo, las pérdidas se van acumulando y nos hacemos cada vez más vulnerables ante las diferentes amenazas que genera el CC. El aumento de las temperaturas repercute sobre todo en la población mayor. Algún estudio (11) señala que la mortalidad debida a este fenómeno entre los mayores de 65 años se ha incrementado alrededor de un 50 % en Europa durante los últimos veinte años. La elevación térmica genera consecuencias negativas en cadena. Entre ellas mayor riesgo de deshidratación, pérdidas en el funcionalismo renal, y posibilidad de complicaciones a nivel cardiovascular, respiratorio o del sistema nervioso central.

Los datos epidemiológicos de todo tipo confirman esta mayor vulnerabilidad. Cabe recordar que el 75 % de los fallecidos por el huracán Katrina de Nueva Orleans en 2005 tenían más de 60 años, mientras que este grupo de población apenas alcanzaba al 15 % del total (25). También, que las partículas lanzadas a la atmósfera derivadas de la quema de combustibles fósiles contribuyen a incrementar el riesgo de mortalidad y empeoramiento de los pacientes con patología cardiaca o respiratoria en tanta mayor medida cuanto más elevada es la edad de la población analizada (26).

Las pérdidas en la función mental, especialmente frecuentes y significativas en este grupo de población en condiciones basales, se acentúan extraordinariamente como consecuencia de los fenómenos derivados del CC. Esto ha llevado a algunos colectivos profesionales a solicitar a Naciones Unidas que se incluya dentro del apartado de los derechos humanos la necesidad de adoptar medidas específicas al respecto (27).

3.- ¿QUÉ PODEMOS HACER?

El tratamiento que podríamos llamar etiológico pasa por actuar de forma enérgica sobre los factores que determinan la existencia del CC. Las grandes líneas de recomendaciones para reducir el deterioro del planeta y, con ello aliviar el riesgo de sus efectos nocivos para la salud, están bien definidas a través de las convenciones internacionales y de los diferentes paneles de expertos. Son guías que aparecen publicadas periódicamente con recomendaciones que, demostrado está, resultan más fáciles de enumerar que de llevar a cabo.

Todas parten del supuesto de que el problema es global y como tal debe afrontarse. En este contexto es absolutamente aplicable el concepto de "Salud global" en alza desde los años noventa, que borra fronteras en el mundo de la salud y nos convierte a todos, individuos y administraciones, en coprotagonistas del problema (28). También lo es la idea de que, en un colectivo con características tan variadas como la especie humana y su distribución por continentes y países, nuestra capacidad de resistir va en paralelo con el eslabón más débil de la cadena. Por ello la equidad debe constituir el foco central para diseñar y administrar recursos en una repuesta común.

En ese marco globalizado las experiencias surgidas de la pandemia de Covid-19 nos pueden ayudar en la búsqueda de soluciones. La pandemia ha evidenciado la fragilidad de nuestros sistemas sanitarios ante la llegada de situaciones dramáticas imprevistas e intensas (29). En paralelo debería habernos capacitado para extraer conclusiones sobre las formas más eficaces de lucha a nivel planetario contra este tipo de desastres. Hemos aprendido algunas lecciones como las posibilidades de mejorar el aire que respiramos y de reducir la tasa de enfermedades respiratorias cuando se limita la actividad contaminante (30).

Las recomendaciones que nos llegan de los expertos a cualquier nivel resultan muy similares entre si, aunque con matices a veces importantes según el tipo específico de agresión o el área geográfica sobre la que actuar. Algunas tienen ya varios años (31), otras son más recientes, como las procedentes del "Panel intergubernamental sobre el Cambio Climático" (32). Alguna publicación sugiere como posible metodología de trabajo, aplicar a los problemas de salud derivados del CC protocolos médicos consensuados y aplicados con éxito en la clínica. En concreto estos autores sugieren el procedimiento utilizado para afrontar los STEMI (Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST), basado como muchos otros en el reconocimiento inmediato de la situación, la actuación precoz, el trabajo en equipos multidisciplinares y la aplicación de medidas preventivas primarías y secundarias (4)

En un plano local la intensidad del impacto negativo sobre la salud individual en cualquiera de sus aspectos y sobre los propios sistemas de salud, va a depender de nuestra capacidad para aplicar las recomendaciones emanadas de los organismos internacionales para frenar el CC. En ese contexto los médicos podemos aportar algo. Sobre todo aliándonos con las poblaciones más vulnerables que ven amenazada de manera más directa su hábitat o que están más expuestas a plagas sobrevenidas, vinculadas a los efectos nocivos del CC como las infecciones o la desnutrición. También, por razones parecidas, solidarizándonos con la población infantil o con la de más edad. Podemos orientar y aconsejar, contribuir a modificar los hábitos de consumo y sumarnos a las campañas educativas en este terreno (2). En un plano más modesto, pero igualmente necesario, deberemos atender las diferentes situaciones individuales que se nos pueden presentar en nuestro ejercicio clínico.

Otra vía directa y positiva de actuación es intentar reducir el impacto negativo sobre la "huella de carbono" que se deriva de nuestras decisiones, tanto cuando corresponden al plano individual, como, sobre todo, con las emanadas del colectivo sanitario en el plano institucional (14). Algunos estudios centran sus sugerencias en el papel de las agencias de salud (33). La influencia corresponde a las áreas geográficas sobre las que ejercen su autoridad, pero, cuando son adecuadas, pueden tener un efecto multiplicador y extenderse a ámbitos más alejados. Para ello disponen de medios para obtener y manejar datos fiables, así como de una autoridad reconocida y directa sobre las decisiones políticas orientadas a proteger la salud. Oportunidades de actuación evidentes serían la planificación y coordinación de planes de emergencia, las políticas de conservación y distribución del agua, lo concerniente a educación sanitaria y comportamientos sociales, o la forma de actuar ante cualquier emergencia derivada de una catástrofe climática.

Algunas sugerencias de la literatura reciente se focalizan sobre territorios específicos. La "*Lancet Countdown*", referida a Europa, contempla cinco formas de aproximación complementarias: 1) medición mantenida de los impactos derivados del CC, del grado de exposición y de la vulnerabilidad del colectivo implicado, 2) adaptación, planificación y grado de resiliencia en materia de salud, 3) acciones encaminadas a mitigar los efectos negativos sobre la salud, 4) toma en consideración de los aspectos relacionados con la economía y las financias, y 5) medidas políticas y de gobernabilidad (11). Se trata de un programa de colaboración elaborado por la revista *Lancet*, ya en marcha, actualizado permanentemente, que promete hacer públicos sus resultados con una periodicidad anual. También los Estados Unidos disponen desde 2016 de protocolos con normas específicas para afrontar las principales consecuencias negativas para la salud derivadas del CC (34).

Otra vía para mitigar los efectos nocivos sobre la salud es la relacionada con la alimentación. Así se desprende de un trabajo sueco que maneja datos relativos a la alimentación de casi 100.000 hombres y mujeres seguidos durante más de 30 años. El estudio compara sus hábitos alimenticios con al grado de exposición a diferentes contaminantes con influencia negativa sobre el cambio climático. La principal conclusión es que la dieta –una selección adecuada de los alimentos de consumo habitual- puede contribuir a mejorar tanto la salud como el grado de contaminación ambiental. Este estudio, además, mostraba una reducción significativa de la mortalidad en las mujeres vinculada a un tipo concreto de dieta (35). Se trata de un tema controvertido en la medida en que confronta el CC con hábitos tradicionales a veces muy enraizados, como pueden ser la producción de gases contaminantes derivados del ganado vacuno.

Una propuesta sugerente, que pretende hacer de la necesidad virtud, es la presentada por Gietel-Bastem (36). Sugiere que el modelo de lucha contra el CC, que en mayor o menor medida cabría considerar como irreversible, podría ser válido para afrontar políticas relacionadas con el envejecimiento lo que incluiría tres tipos de estrategias establecidas bajo los términos adaptación, mitigación y resiliencia. Son conceptos que intentan focalizar las políticas al respecto en un entorno mucho más centrado en las necesidades y capacidades del individuo y de su proximidad, huyendo de patrones basados en criterios de edad y potenciando unas posibilidades de actuación inmediatas en los planos físico, mental, económico y de inserción social. Todo lo cual planteado desde edades muy precoces.

Favorecer la participación de las personas mayores en los órganos de decisión política en relación con este tema o facilitar la incorporación de las mismas a las actividades de voluntariado, son otras posibilidades a una escala doméstica pero eficaz, fácil y abierta para luchar a nivel normativo, cooperativo y motivador contra muchos de los efectos negativos del CC en la población anciana.

En España la importancia de los efectos sobre la salud del CC ha movido al Consejo General de Colegios Médicos (CGCOM), en colaboración, entre entidades como el Ministerio de Sanidad, dentro del marco de la plataforma supranacional *"One Health"*, a crear en diciembre de 2021 un grupo de trabajo sobre el tema (37). Su objetivo esencial estriba en "concienciar sobre el enorme impacto en la salud del cambio climático y en poner de manifiesto que el sector salud contribuya a incrementara la huella de carbono".

El proyecto plantea objetivos operativos directos: a) formar a los médicos españoles en este terreno a través de campañas mantenidas en el tiempo, b) dar a conocer los elementos que desde la sanidad contribuyen a generar cambio climático y, consecuentemente, a agravar el problema, c) encontrar y distribuir información sobre las buenas prácticas encaminadas a reducir la emisión generada por el sistema sanitario y por cada profesional en particular, d) informar a la población sobre los efectos del CC en la salud, e) buscar alianzas con las sociedades científicas implicadas, y f) detectar y reducir la "huella de carbono" y conseguir el compromiso de las instituciones sanitarias para reducir hasta cero estas emisiones.

En la presentación de la plataforma la ministra de sanidad, Carolina Darias, apuntó algunas vías que pueden contribuir a hacer "más verde" el sistema y a reducir la huella de carbono generada por las instituciones sanitarias, actuando "sobre las fuentes de energía de los hospitales y centros de salud, buscando la eficiencia de los sistemas energéticos, o reevaluando desde este prisma los suministros y medicamentos" (médicosypacientes. com. 27.enero.2022),

Los médicos encarnamos, tradicionalmente, una profesión respetada y escuchada, con capacidad de influencia en la sociedad. Por ello estamos obligados a transmitir de manera continuada mensajes positivos a través de argumentos solventes y con nuestro propio ejemplo. Estamos obligados a ser conscientes de que el cambio climático supone una amenaza directa para la salud. Todo ello hace que actuar sobre el medio ambiente represente un compromiso, un reto y una obligación más que añadir a los deberes del médico del siglo XXI

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Salas RN, Hayhoe K. Climate action for help and hope. Brit Med J. 2021; 374: n2100. doi: 10.1136/bmj.n2100.
2. Fraser S. Climate change is a health issue. Can Fam Physician. 2021; 67(10):719.
3. Atwoli L, Baqui A, Benfield T et al. Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health. Lancet Publ Health. 2021; 6(10): e705-e707.
4. Salas RN, Ebi KL. The health benefits of urgent upstream action on climate change. Ann Intern Med. 2021; 174: 1612-1613.
5. Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. N Engl J Med. 2019; 380:263-267.
6. Atwou L, Baque A, Benfield T et al. Call for emergeny action to limit global temperature increase, restore biodiversity, and protect health. N Engl J Med. 2021; 385(12): 1134-1137. doi: 10.1056/NEJMe2113200.
7. Crowley RA. Health and public policy committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016; 164: 608-610.

8. Ramanello M, van Daalen K, Anto JM et al. Tracking progres on health and climate change in Europe. Lancet Public Health. 2021; 6: e858-865.
9. Rojo J, Picornell A, Oteros J et al. Consequences of climate change on airborne pollen in Bavaria, Central Europe. Reg Environ Change. 2021; 21: 9.
10. Vicedo-Cabrera AM, Scovronick N, Sera F et al. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. Nat Clim Chang. 2021; 11: 492-500.
11. Watts N, Amans M, Arnell N et al. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate changes: Responding to converging crises. Lancet. 2021; 397: 129-170.
12. Charlson F, Alí S, Benmarhnia T et al. Climate change and mental health. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 1-38. doi.org/19.3390/ijerph18094486.
13. Lester D. The environment and suicide-Why sociologist should support climate changes policies. Crisis. 2021; 42(2): 89-91.
14. Davis B, Bhutta M. Geriatric medicine in the era of climate change. Age Ageing. 2022; 51(1): afab199. https://doi.org/10.1093/ageing/afab I 99
15. Carter TR, Fronzek E, Inkinen A et al. Characterising vulnerability of the elderly to climate change in the Nordic region. Reg Environ Change. 2016; 16: 43-58.
16. Rhoades JL, Gruber JS, Horton B. Developing an in-depth understanding of elderly adult´s vulnerability to climate change. Gerontologist. 2018; 58: 567-577.
17. UN Human Rights Council (47th session. 2021. Geneve). Panel discussion on the human rights of older persons in the context of climate change. http://webtv.un.org
18. New York Times. Las personas mayores contribuyen al cambio climático y lo sufren. www.nytimes.com/2019/05/24/health/climate-change-elderly.htmi
19. EPA. El cambio climático y la salud en las personas mayores. https://health2016.globalchange.com
20. Sánchez González D, Chávez Alvarado L. Envejecimiento de la población y cambio climático: Vulnerabilidad y resiliencia desde la gerontología ambiental. Granada: Comares; 2019.
21. United Nations. Analytical study on the promotion and protection of the rights of older persons in the context of climate change. General Assembly. A/HRC 47/46 (30. April. 2021)
22. United Nations. Summary of the panel discussion on the human rights of older persons in the context of climate change. General Assembly. A/HRC 49/61 (29. November. 2021)
23. Herrmann A, Sauerborn R. General practitioners´perceptions of heat health impacts on the elderly in the face of climate change: a qualitative study in Baden-Württenberg, Germany. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(5): 843-863.
24. Ribera Casado JM. Geriatría: Introducción, conceptos y generalidades. En: Farreras y Rozman (eds.) Medicina Interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 1237-1243.
25. Adams V, Kauman S, Van Hattun T, Moody S. Aging disaster: Mortality, vulnerability, and long term recovery among Katrina survivors. Med Anthropol. 2011; 30: 247-270.
26. World Health Organization. COP24 Special Report Health and Climate Change 2018.
27. Ayalon L, Keating N, Pillemer K, Rabberu K. Climate change and mental health of older person: a human rights imperative. Am J Geriatr Psychiatr. 2021; 29: 1038-1040.
28. Cousins T, Pentecost M, Alvergene A et al. The changing climates of global health. BMJ Global Health. 2021; 6: e005442. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005442.
29. Legido-Quigley H, Asgari N, Teo YY et al. Are high performing health systems resilient against the Covid-19 pandemic. Lancet. 2020; 395: 848-850.
30. Berman JD, Ebisu K. Changes in US air pollution during the Covid-19 pandemic. Sci Total Environ. 2020; 739: 139864. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139864.
31. Moulton AD, Schramm PJ. Climate changes and public health surveillance: Towards a comprehensive strategy. J Public Health Man. 2017; 23: 618-628.
32. Masson-Delmotte V, Zhai P, Prani A et al (eds.) Climate change 2021: the phisical science basis: Contribution of the Working Group I to de sixth assessment report of the intergovernmental panel of the climate change. Cambridge: Cambridge Univ Press; 2021.
33. Breysse P, Dolan K, Schramm P, Plescia M. Approaching climate change: the role of state and territorial health agencies. J Public Health Man. 2021; 27: 615-617.
34. US global change research program. The impacts of climate change on human health in the United States (executive sumary). Health2016. globalchange.gov
35. Strid A, Johansson I, Bianchi M et al. Diets benefiting health and climate relate to longevity in northern Sweden. J Am Clin Nutr. 2021; 114: 515-529.
36. Gietel-Basten S. Adopting an adaptation-mitigation-resilience framwork to ageing. Age Ageing. 2021; 50: 693-696.
37. OMG. Grupo de trabajo para luchar contra el cambio climático y reducir la huella de carbono en el sistema nacional de salud. Médicosypacientes.com. 19.diciembre.2021.

Si desea citar nuestro artículo:
Ribera Casado JM. Cambio climático, salud y persona mayor. An RANM. 2023;140(01): 59–64. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev06

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev07
Enviado*: 31.05.22 | Revisado: 12.06.22 | Aceptado: 20.07.22
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

FUNDAMENTOS MOLECULARES Y FISIOPATOLÓGICOS DE LA CAPACIDAD SENSORA DE GLUCOSA POR EL CEREBRO

MOLECULAR AND PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF THE BRAIN GLUCOSE SENSING ABILITY

Enrique Blázquez Fernández[1]
1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Bioquímica y Biología Molecular*

Palabras clave:
Cerebro;
Glucocinasa;
Sensor glucosa;
Control;
Conducta alimentaria.

Keywords:
Brain;
Glucokinase;
Glucose sensing;
Control;
Food behaviour.

Resumen
Se ha observado la presencia de los ARN mensajeros del receptor de GLP-1 (receptor del péptido semejante al glucagón 1), GLUT-2 (isoforma 2 del transportador de glucosa) y GK (glucocinasa) en determinadas áreas cerebrales, lo cual podría relacionarse con el proceso sensor de glucosa recientemente descrito en las células β pancreáticas. Tanto GLUT-2, GK, como la proteína reguladora de la glucocinasa (GKRP) han sido identificadas en cerebros de humanos y rata. La expresión del gen de la GK da lugar a una proteína de 52 kDa, caracterizada por métodos bioquímicos e inmunocitoquímicos, que tiene una alta afinidad y una alta capacidad fosforilante de la glucosa en hipotálamo y corteza cerebral. Su importancia fisiológica viene dada porque se activa cuando se eleva la glucemia por la ingesta de alimentos. Además la localización subcelular de GK y GKRP facilita el proceso sensor de glucosa controlado por GK y GKRP, las cuales podrían contribuir a la génesis de una sensación de saciedad. Esta observación junto con la actividad anorexígenica del GLP-1 sugieren además un papel conjunto de este péptido sobre el control de la ingesta de nutrientes. Sería interesante conocer si las mutaciones de los genes de las proteínas antes citadas producen alteraciones patológicas, así como si las modificaciones de la conducta alimentaria pueden estar relacionadas con la capacidad sensora de glucosa. Hasta ahora nos hemos centrado en el papel de la GK como sensor de glucosa en el hipotálamo y su relación con la conducta alimentaria, pero no debemos olvidar que esta enzima se encuentra ampliamente expresada en corteza cerebral, donde podría desempeñar importantes funciones.

Abstract
The presence of the messenger RNA for GLP-1 receptor (GLP-1R), GLUT-2 (isoform 2 of glucose transporter) and GK (glucokinase) in brain areas might be related to the glucose sensing process that was recently described in pancreatic β cells. GLUT-2, GK and the regulatory protein of GK (GKRP) were identified in both human and rat brains. The GK gene expression generates a 52 kDa protein, identified by biochemical and immunochemical methods; it shows a high Km for glucose and a high capacity to phosphorylate glucose in the hypothalamus and in the brain cortex. Its physiological importance is related to its activation secondary to an increase in glycaemia related to food ingestion. GK and GKRP modulate the enzymatic activity according to the metabolic needs of the cells. This is necessary for the sensing process that is controlled by GK and GKRP, and could also contribute to a sensation of satiety. It would be interesting to know if mutations in the genes codifying the mentioned proteins can produce pathological alterations, or whether changes in the feeding behavior are related to the brain glucose sensing process. Until now, our work has focused on the role of hypothalamic glucokinase as a glucose sensor related to food behavior, but we cannot forget that this enzyme is widely expressed in the brain cortex, where it could also carry out other important functions. These observations, together with the anorexigenic activity of GLP-1 (glucagon-like peptide-1), suggest a combined role of these peptides on food intake control.

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

INTRODUCCIÓN

Como es sabido el cerebro es el órgano central que controla las actividades de otras estructuras, así como la génesis del pensamiento, inteligencia, aprendizaje, sensaciones y metabolismo, junto con la coordinación de la conducta y movimientos entre otras funciones. Para llevar cabo estas actividades el cerebro, que posee el 2% del peso corporal, utiliza el 20% de la glucosa corporal y consume alrededor del 25% del oxígeno total. También tiene una escasa capacidad para almacenar glucosa y otros nutrientes por lo que necesita recibirlos de forma continuada para la realización de sus funciones y para su propia supervivencia; la interrupción del flujo sanguíneo produce daños tisulares irreparables y la muerte (Tabla 1). A pesar de ser el órgano más importante su conocimiento ha permanecido estancado hasta las últimas décadas.

También otras hormonas producidas en el intestino como el GLP-1 (péptido semejante al glucagón 1) y el GIP (péptido inhibidor gástrico) con acción incretina, así como la hormona pancreática amilina están asociadas con el metabolismo de la glucosa (5,6). Otras biomoléculas como la leptina, resistina y adiponectina están relacionadas con la homeostasis de la glucosa. Alteraciones de los valores normoglucémicos tienen efectos deletéreos que aumentan la morbilidad y mortalidad de la población.

Con objeto de evitar marcadas oscilaciones de la glucosa circulante, sensores de ella están localizados en intestino, células endocrinas pancreáticas, vena porta, sistema nervioso central y células neuroendocrinas (3,4,5,6), lo que permite generar los mecanismos necesarios para mantener sus concentraciones fisiológicas.

TABLA 1.- FUNCIONES Y CARACTERÍSTICAS CEREBRALES RELACIONADAS CON LA CAPACIDAD SENSORA DE GLUCOSA

Como es sabido el cerebro es el órgano central que controla las actividades de otros.
Para llevar a cabo estas actividades posee el 20% del peso corporal, utiliza el 20% de la glucosa corporal y alrededor del 25% del oxígeno total.
Asimismo tiene una escasa capacidad para almacenar glucosa y otros nutrientes por lo que necesita recibirlos continuamente; la interrupción del flujo sanguíneo tiene daños tisulares irreparables.
A pesar de ser el órgano más importante su conocimiento ha permanecido estancado hasta las últimas décadas.
El cerebro necesita gran cantidad de energía en forma de glucosa para generar la cantidad de ATP necesaria para las funciones de las neuronas y células de glía, actuando como sustrato energético pero también como molécula de señalización.
Alteraciones de los valores normoglucémicos tiene efectos deletéreos que aumentan la morbilidad y mortalidad de la población.
Con objeto de evitar las marcadas oscilaciones de la glucosa, sensores de ella en cerebro y tejidos periféricos permiten generar los mecanismos necesarios para mantener la homeostasis de la glucosa.

Por otra parte el cerebro necesita gran cantidad de energía para realizar sus diversas funciones, tales como el mantenimiento de las concentraciones iónicas a través de las membranas de las neuronas, la generación de los potenciales de acción, y el funcionamiento de los canales iónicos necesarios para la transmisión de los impulsos nerviosos (1,2, 3, 4). La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro, en el que penetra a través de la barrera hematoencefálica (BBB), vía difusión facilitada mediante transportadores de glucosa, proporcionando la energía en forma de ATP necesaria para las funciones de las neuronas y células de glia.

CAPACIDAD SENSORA DE GLUCOSA EN CEREBRO

En el estudio que realizamos para la identificación y caracterización de la GK como sensor cerebral de glucosa (1), tuvimos unos antecedentes previos con el análisis del papel del receptor de GLP-1 sobre la conducta alimentaria, que nos orientaron hacia las conclusiones finales. En efecto mediante la técnica de la hibridación in situ encontramos la colocalización de los ARN mensajeros de los receptores de GLP-1, GK y GLUT-2 en la pared del tercer ventrículo, núcleo arqueado, eminencia media y núcleo supraóptico (7,8). Estas áreas

cerebrales contienen neuronas sensoras de glucosa responsables de la conducta alimentaria. Además estas proteínas han sido relacionadas con el proceso sensor de glucosa en las células β pancreáticas, lo que sugería por una parte un papel del GLP-1 en la regulación hipotalámica de la ingestión de macronutrientes y por otra el papel de GK y GLUT-2 como moléculas sensoras de glucosa. En efecto encontramos que el GLP-1 se comportaba como un péptido anorexígeno (8) mientras que con la GK y el GLUT-2 iniciamos las investigaciones encaminadas a identificar y caracterizar la enzima de origen cerebral respecto a las previamente descritas en hígado e islotes pancreáticos.

La expresión génica de la GK cerebral de rata da lugar a una proteína de 52 kDa con, una alta Km para la glucosa, sin inhibición por la glucosa-6-fosfato y una contribución a la actividad fosforilante de la glucosa total entre el 40 y el 14%, siendo el hipotálamo y la corteza cerebral las regiones de máxima actividad (9). Estos hallazgos sugerían que la GK presente en el cerebro de rata podría facilitar la adaptación de este órgano a las fluctuaciones de las concentraciones de la glucosa sanguínea, a la vez que la expresión de GK y GLUT-2 en las mismas células hipotalámicas podrían indicar un papel sensor de glucosa.

Demostrada la existencia de GK en cerebro de humanos y ratas (2, 9), fundamentalmente con características similares a las presentes en hígado y células pancreáticas β, pudimos incluirlas a todas como isoenzimas pertenecientes a la familia de las hexocinasas que, catalizan la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato. Las hexocinasas I,II y III tienen una alta afinidad por la glucosa, con baja Km, que son inhibidas por glucosa-6-fosfato. La GK o hexocinasa IV tiene una baja afinidad por la glucosa y no es inhibida por las concentraciones fisiológicas de la glucosa-6-fosfato (8), lo cual explica su importancia fisiológica ya que se activa cuando los niveles circulantes de glucosa aumentan tras la ingesta de alimentos mientras que la falta de inhibición por glucosa-6-fosfato hace posible que la hexosa metabolizada sea proporcional a la presente en el espacio extracelular.

La existencia de promotores tejido específicos de la enzima permiten una regulación diferencial por un tipo de promotor en hígado y otro diferente en cerebro y las células β pancreáticas (9,10). Asimismo las concentraciones de GK en cerebro y células β pancreáticas son controladas por la glucosa mientras que la insulina es el efector de la GK en hígado.

Pero la capacidad de la GK como molécula sensora de glucosa no sólo reside en la posesión de una escasa afinidad por la glucosa y por no ser inhibida por la glucosa-6-fosfato, sino también por la existencia de una proteína reguladora de la GK (GKRP) presente en hígado, células β pancreáticas y ahora descrita por nosotros en cerebro (11), como lo prueban las bandas obtenidas por inmunotransferencia de GK y GKRP presentes en las fracciones subcelulares de hígado e hipotálamo, así como las imágenes obtenidas por técnicas inmunocitoquímicas en islotes pancreáticos, hipotálamo y corteza cerebral nuclear que une y transporta la GK al núcleo (11).

Hallazgos similares fueron encontrados por nosotros en cerebros humanos gracias a la excelente colaboración del Dr. Alberto Rábano (2). En efecto los ARN mensajeros y las proteínas GKRP, GK y GLUT-2 fueron identificados en varias regiones cerebrales.Todo ello hace posible que el aumento de la glucemia después de las comidas pueda ser detectado por neuronas específicas en el hipotálamo debido a las altas Km de GLUT-2 y GK (12,13, 14).

En resumen nuestros resultados indican que la GK junto la GKRP presentes en el cerebro de humanos y rata realizan un papel sensor de glucosa (15,16), que podrían jugar un importante papel en la conducta alimentaria, contribuyendo a la génesis de una sensación de saciedad (17).

Cuando las neuronas son expuestas a grandes concentraciones de glucosa, la activación de la GK produce un incremento del cociente ATP/AMP, inactivándose el canal K ATP. Con ello se produce una despolarización de la membrana (15), que inducela entrada de calcio dependiente del voltaje.

OTROS SENSORES METABÓLICOS

Además de las propiedades sensoras de la GK, GKRP y GLUT-2 citadas con anterioridad también son conocidas las importantes funciones que realizan la proteína cinasa activada por ATP (AMPK), la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y la cinasa PAS (PASK).

La AMPK es un complejo heterotrimérico que tiene un dominio serina/treonina que reconoce la energía celular mediante la detección del cociente AMP/ATP (18), que es activada en estados con escasa carga energética o estrés metabólico que disminuyen la producción de ATP. Cuando ella se activa estimula las rutas catabólicas como la glucolísis y la β-oxidación de los ácidos grasos e inhibe las vías anabólicas responsables de la síntesis de macromoléculas recuperando de esta forma el balance energético a nivel central y periférico (19). También la AMPK hipotalámica está implicada en la conducta alimentaria y en la termogénesis del tejido adiposo marrón (20,21).

El complejo mTORC1 es una serina/treonina cinasa que forma parte de la ruta mTOR/S6K, que es activada por aminoácidos, mitógenos, factores de crecimiento y estados energéticos favorables que promocionan los estados anabólicos, mientras que los estados de estrés celular y depleción energética suprimen dicha ruta (22). También este complejo es un sensor energético relacionado con la ingesta de alimentos y el control del peso corporal (23,24). Tanto el mTORC1 y el AMPK participan juntos en la regulación de la ingesta de alimentos, aunque una

cantidad reducida de nutrientes estimula AMPK pero sin cambios en el complejo mTORC1. Estos hallazgos muestran que estos sensores pueden participar de diferente manera en el control de la conducta alimentaria (25).

PAS CINASA (PASK)

Se trata de la proteína que posee un dominio N terminal Per-Arnt-Sim (PAS) y un dominio catalítico C terminal serina/treonina cinasa (26). Como AMPK y mTORC1 es una proteína que responde a nutrientes y regula el metabolismo de la glucosa y la energía celular, que también responde a una variedad de señales intracelulares, entre las que se encuentran el oxígeno, el estado redox y la luz entre otras muchas (27). En mamíferos PASK puede regular la síntesis de glucógeno, metabolismo energético y la traducción de proteínas (28-30) así como está relacionada con la epigenética y la diferenciación(31). También PASK es importante para mantener los efectos sobre los nutrientes de AMPK y mTORC1/S6K1 hipotalámicos (32-34) y para la regulación sobre el sensor de la glucosa GK (35) y el transductor insulínico Akt. Por otra parte la deficiencia PASK evita muchos de los efectos perjudiciales de las dietas ricas en grasas sobre el hígado (36) y, por ello disminuyen los depósitos grasos. Asimismo la deficiencia de PASK disminuye la expresión de varios factores de transcripción que estimulan la producción de enzimas gluconeogénicas (35). También la deficiencia de PASK evita la resistencia a la acción de la insulina (37,38) y la intolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el envejecimiento (39) lo que previene la disminución de varias enzimas antioxidantes relacionadas con la edad (40).

CONDUCTA ALIMENTARIA Y CAPACIDAD SENSORA DE GLUCOSA EN CEREBRO

Sin duda el desarrollo de los proyectos de investigación hacen posible el avance de nuestro conocimiento sobre un determinado tema pero a su vez plantean nuevas interrogantes, que posiblemente están relacionados con la limitada información inicial de los tópicos que tratamos y con la aparición de nuevos hallazgos. En este orden de ideas la existencia de la GK y la GKRP descritas por nosotros en cerebro junto con las proteínas presentes en los canales K^+ATP de las neuronas GR y GS plantean la posibilidad de mutaciones que puedan expresar alteraciones patológicas. Recordemos que esas modificaciones en las células β pancreáticas pueden producir diabetes o en otros casos generan situaciones con incrementos en la secreción de insulina.

Dado que propusimos en su día que la GK cerebral podría estar implicada en el control de la ingesta de los alimentos y recientemente se ha demostrado su papel en el control de la saciedad (17), sería de interés conocer si las mutaciones de los genes de las proteínas antes citadas podrían ser responsables de algunas patologías aún no definidas completamente.

En la misma dirección podría ser de interés conocer si entidades nosológicas implicadas con alteraciones de la conducta alimentaria tales como la anorexia nerviosa, bulimia, obesidad o diabetes podrían estar relacionadas con alteraciones de la capacidad sensora de glucosa en cerebro.

Desde antiguo se ha propuesto que las concentraciones circulantes de glucosa pueden ser necesarias para controlar la ingesta de los alimentos. A principios del siglo XX A. Carlson (41) sugirió que las bajas concentraciones de glucosa estimulan la toma de alimentos mientras que las elevadas concentraciones de la hexosa podrían facilitar la terminación de la ingesta. Más tarde en 1953 Mayer propuso la hipótesis glucostatica (42) en la que postuló que el aumento de la glucemia por la ingesta de alimentos activaría las neuronas hipotalámicas responsables del proceso de terminación. Desde entonces hasta ahora se ha producido un avance excepcional de los aspectos moleculares, celulares y fisiológicos de la ingesta de los alimentos y sus implicaciones fisiopatológicas. Dentro de este relato conviene destacar el papel del hipotálamo en este proceso, especialmente mediante sus núcleos ventromedial (VMN), arqueado (AN) y área lateral hipotalámica (LHA) entre otros, así como los tanicitos (43) que revisten el tercer ventrículo y son capaces de recoger la información que llega desde el exterior por esta vía y los agentes orexígenicos y anorexígenicos (Tabla 2) y sus receptores, que permiten a GK, GKRP y transportadores de glucosa contribuir al control de la conducta alimentaria.

Además de los componentes tisulares citados existen otros muchos que participan en la génesis de la conducta alimentaria y su relación con la capacidad sensora de la glucosa en cerebro, entre los cuales podemos citar en primer lugar a los tanicitos, células de glia situadas en la pared del tercer ventrículo, bañadas por el CSF que las relaciona con otras áreas cerebrales y que mediante sus prolongaciones interaccionan con neuronas localizadas en los núcleos hipotalámicos (43). Ambos tipos celulares participan en el metabolismo de la glucosa, de forma que los tanicitos a través de la vía glucolítica transforman la glucosa en lactato y este es transferido por los transportadores monocarboxilados (MCT) hasta las neuronas donde completan el proceso oxidativo de la glucosa. Se han descrito hasta 14 isoformas de MCT, de los cuales las isoformas MCT -1,-2 y -4 están relacionados con el tema que nos ocupa (44,45). También en los tanicitos hay receptores para los agentes orexígenicos y anorexígenicos, así como GK,GKRP y GLUT-2, lo que sugiere que pueden intervenir en el proceso sensor de glucosa y de activación de los mecanismos estimulantes o inhibidores de la ingesta de alimentos. En efecto en las paredes del tercer ventrículo cerebral se encuentran los receptores de GLP-1, GK y GKRP,

TABLA 2 .- MOLÉCULAS OREXÍGENICAS Y ANOREXÍGENICAS IMPLICADAS EN EL CONTROL DE LA INGESTA

ANOREXIGÉNICAS	OREXIGÉNICAS	
AGRP	CART	MSH
GALANINA	CCK	NEUROTENSINA
HIPOCRETINA 1 Y 2/OREXINA A Y B	CRH	OXITOCINA
MCH	GLP´1	TRH
NORADRENALINA	GLP-2	SEROTONINA
NPY	Il-18	UROCORTINA
	LEPTINA	

sugiriendo que ellas pueden intervenir en las manifestaciones anorexígenicas del péptido, de la misma forma que ocurre para otras moléculas.

Aparte de la importancia que tienen GLUT-2, GK y GKRP como moléculas sensoras de glucosa existen otros transportadores de glucosa y hexocinasas de baja Km y alta afinidad por la glucosa. Nos referimos a los otros GLUTs y a los cotransportadores (46,47) de sodio y glucosa (SGLTs). En cuanto a estos últimos se ha descrito un posible mecanismo sensor de glucosa no metabólico en el hipotálamo, en el que las neuronas GR son activadas por la elevación de las concentraciones de glucosa mediante la corriente generada por el cotransporte de dos sodio y una glucosa por SGLTs.

En cuanto las formas predominantes en cerebro de las isoformas GLUTs, el GLUT-1 está localizado en las células de glia, en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BBB) y en los α y $\beta_1$tanicitos, mientras que el GLUT-3 está situado en las neuronas (48). Además la alta afinidad por la glucosa de estos dos transportadores de glucosa y las hexocinasas de baja Km por la glucosa están en consonancia con la menor concentración de la hexosa en cerebro que en otros tejidos, lo que permite un apropiado uso de nutrientes. También la elevada constante catalítica (K_{cat}) de GLUT-3 respecto a GLUT-1 hace posible que GLT-3 pueda responder asimismo a altas concentraciones de glucosa (49).

El elevado número de moléculas que participan de forma directa o relacionada con el proceso de metabolización de glucosa en cerebro bajo condiciones normales, abre la puerta a sugerencias sobre las posibles alteraciones de ellas en situaciones patológicas. Hasta ahora nos hemos centrado en el papel de la GK como sensor cerebral de glucosa en el hipotálamo y la conducta alimentaria pero, no olvidamos que esta enzima se encuentra también ampliamente expresada en otras áreas cerebrales, especialmente en la corteza, donde podría desempeñar importantes funciones.

AGRADECIMIENTOS

Actualmente la actividad científica se desarrolla en equipo o incluso con la colaboración entre grupos de trabajo con objeto de obtener un mayor avance de los temas tratados. Por ello quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos los miembros de nuestro grupo de investigación y a los de otros grupos con los que colaboramos, por su activa participación a lo largo de años y cuya participación ha sido ampliamente reconocida en la Bibliografía de esta publicación. También este proyecto de investigación fue posible gracias a la generosa contribución del Ministerio de Investigación e Innovación, Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Madrid y las Fundaciones Ramón Areces, Mutua Madrileña y Eugenio Rodríguez Pascual, Madrid.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Matschinsky FM. Perspectives in diabetes: Glucokinase as a glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic β-cells and hepatocytes. Diabetes. 1990; 39(6): 647-652.
2. Roncero I, Álvarez E, Chowen JA et al. Expression of glucose transporter isoform GLUT-2 and glucokinase genes in human brain. J Neurochem. 2004; 88: 123-1210.
3. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activa-

ted glucagón-like peptide-1 receptor. Diabetes. 2001; 50: 1720-1728.
4. Jetton TL, Liang Y, Petetepher CC et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. J Biol Chem. 1994; 269: 3641-3654.
5. Barneo J, Pardal R, López-Barneo J. Low glucose-sensing cells in the carotid body. Nat Neurosci. 2002; 5: 197-198.
6. Liu M. Semo S, Kirchgessner AL. Identification and characterization of glucoresponsive neurons in the enteric nervous system. J Neurosci. 1999; 19: 10305-10317.
7. Álvarez E, Roncero I, Chowen JA, Thorens B, Blázquez E. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain. J Neurochem. 1996; 66: 920-927.
8. Navarro M, Rodríguez de Fonseca F, Álvarez E et al. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: Evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. J Neurochem. 1996; 67: 1982-1991.
9. Roncero I, Álvarez E, Vázquez P, Blázquez E. Functional glucokinase isoforms are expressed in rat brain. J Neurochem. 2000; 74: 1848-1857.
10. Magnuson MA, Shelton KD. An alternative promoter in the glucokinase gene is active in the pancreatic β cell. J Biol Chem. 1989; 264: 15936-15942.
11. Álvarez E, Roncero I, Chowen JA, Vázquez P, Blázquez E. Evidence that glucokinase regulatory protein is expressed and intreacts with glucokinase in rat brain. J Neurochem. 2002; 80: 45-53.
12. Dean PM, Mathews EK, Sakamoto Y. Pancretic islet cells: Effects of monosaccharides, glycolytic intermediates and metabolic inhibitors on membrane potential and electric activity. J Physiol. 1975; 246: 456-478.
13. Yang XJ, Kow LM, Funabashi T, Mobbs CV. Hypothalamic glucose sensor: Similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. Diabetes. 1999; 18: 1763-1772.
14. Yang XJ, Kow LM, Pfaff DW, Mobbs C V. Metabolic pathways that mediate inhibition of hypothalamic neurons by glucose. Diabetes. 2004; 53: 67-73.
15. Karschin C, Aschcroft FM, Karschin A. Overlapping distibution of KATP channel-forming unit Kir6.2 subunit and the sulfonylurea receptor SUR 1 in rodent brain. FEBS Lett. 1997; 401: 9-64.
16. Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang I, Gaspess L, Levin BF. Glucokinase is the likely mediator of glucose sensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. Diabetes. 2002; 5: 2056-2065.
17. Uranga RM, Millán C, Barahona MJ et al. Adenovirus-mediated supression of hypothalamic glucokinase affects feeding behavior. Sci Rep. 2017; 7: 3697. https://doi.org/10.1038/s41598-017-03928-x
18. García D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. Mol Cell. 2017; 66: 789-800.
19. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: Maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels. Annu Rev Nutr. 2014; 14: 31-55.
20. López M. Hypothalamic AMPK and energy balance. Eur J Clin Invest. 2018; 48(9): e12996.
21. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. J Biol Chem. 2004; 279: 12005-12008.
22. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell. 2017; 169(2): 361-371.
23. Cota D, Proulx K, Smith KA et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. Science. 2006; 312(5775): 927-930.
24. Hu F, Xu Y, Liu F. Hypothalamic roles of mTOR complex 1: Integration of nutrient and hormone signals to regulate energic homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2016; 310(11): E994-E1002.
25. Dagon Y, Hur E, Zhen B, Wellenstein K, Cantley LC, Kahn BB. P70S6 kinase phosphorylates AMPK on serine 491 to mediate leptin´s. Effect on food intake. Cell Metab. 2012; 16: 104-112.
26. Kikani CK, Antoyisamy SA, Bonanno JB et al. Structural bases of PAS domain regulated kinase (PASK) activation in the absence of activation loop phosphorylation. J Biol Chem. 2010; 285(52): 41034-41043.
27. Moglich A, Ayers RA, Moffat K. Structure and signaling mechanism of Per-ARNT-Sim domains. Structure. 2009; 17: 1282-1294.
28. DeMille D, Grose JH. PAS kinase: a nutrient sensing regulator of glucose homeostasis. IUBMB Life. 2013; 65(11): 921-929.
29. Zhang DD, Zhang JG, Wang YZ, Liu GL, Liu XY. Per-Arnt-Sim kinase (PASK): an emerging regulator of mammalian glucose and lipid metabolism. Nutrients. 2015; 7: 7437-7450.
30. Grose JH, Rutter J. The role of PAS kinase in PASsing the glucose signal. Sensors. 2010; 10: 5668-5682.
31. Hurtado-Carneiro V, Pérez García A, Álvarez E, Sanz C. PAS Kinase: a nutrient and energy sensor "master key" in the response to fasting/feeding conditions. Front Endocrinol. 2020; 11: 594053.
32. Hurtado-Carneiro V, Roncero I, Blázquez E, Álvarez E, Sanz C. PAS kinase as a nutrient sensor in neuroblastoma and hypothalamic cells required for the normal expression and activity of other cellular nutrients and energy sensors. Mol Neurobiol. 2013; 48(3): 904-920.
33. Hurtado-Carneiro V, Roncero I, Egger SS et al. PAS kinase is a nutrient and energy sensor in hypothalamic areas required for the normal function of AMPK and mTOR/S6K1. Mol Neurobiol. 2014; 50 (2): 314-326.
34. Hurtado-Carneiro V, Sanz C, Roncero I, Vázquez P, Blázquez E, Álvarez E. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) can reverse AMP- Activated Protein Kinase (AMPK) and S6 Kinase (P70S6K) Induced by fluctuations in glucose levels in hypothalamic areas involved in feeding behaviour. Mol Neurobiol. 2012; 45: 348-361.

35. Pérez-García A, Dongil P, Hurtado-Carneiro V, Blázquez E, Sanz C, Álvarez E. PAS kinase deficiency alters the glucokinase function and hepatic metabolism. Sci Rep. 2018; 8(1): 1091.
36. Pérez-García A, Dongil P, Hurtado-Carneiro V, Blázquez E, Sanz C, Álvarez E. High-fat diet alters PAS kinase regulation by fasting and feeding in liver. J Nutr Biochem. 2018; 57: 14-25.
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Blázquez E, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer´s disease. Front Endocrinol. Neuroendocrine Sci. 2014; 5(161): 2-22
38. Blázquez E, Hurtado-Carneiro V, LeBaut-Ayuso Y et al. Significance of brain glucose hypometabolism, altered insulin signal transduction, and insulin resistance in several neurological diseases. Front Endocrinol. Neuroendocrine Sci. 2022; 13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301
39. Dongil P, Pérez-García A, Hurtado-Carneiro V, Herrero-de-Dios C, Álvarez E, Sanz C. PAS kinase deficiency reduces aging effects in mice. Aging (Albany NY). 2020; 12(3): 2275-2301.
40. Dongil P, Pérez-García A, Hurtado-Carneiro V et al. PAS kinase deficiency triggers antioxidant mechanisms in the liver. Sci Rep. 2018; 8(1): 13810.
41. Carlson AJ. The control of hunger in health and disease. Chicago IL:The University of Chicago Press; 1919.
42. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. N Engl J Med. 1953; 249(1): 13-16.
43. Elizando-Vega R, Cortes-Campos Ch, Barahona MJ, Oyarce KA, Carril CA, García.Robles MA. The role of tanycytes in glucosensing. J Cell Mol. 2015; 19(7): 1471-14821.
44. Carneiro L, Pellerín L. Monocarboxylate transporters: new players in body weight regulation. Obes Rev. 2015; 16: 55-66.
45. Halestrap AP, Price WT. The protein-linked monocarboxylated transporter (MCT) family: Structure, function and regulation. Biochem J. 1999; 343: 281-299.
46. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev. 2011; 91: 733- 794.
47. O´Malley B, Reimann F, Simpson AK et al. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing. Diabetes. 2006; 55: 3381-3386.
48. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: Relationship to synaptic function. Eur J Pharmacol. 2004; 450: 13-24.
49. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: The role of nutrient transporters. J Cereb Blood Flow Metab. 2007; 27: 1766-1791.

Si desea citar nuestro artículo:
Blázquez-Fernández E. Fundamentos moleculares y fisiopatológicos de la capacidad sensora de glucosa por el cerebro. An RANM. 2023;140(01): 65–71. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev07

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev08
Enviado*: 10.01.23 | Revisado: 12.01.23 | Aceptado: 18.01.23
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

TERAPIA INICIAL DEL MIELOMA MÚLTIPE (MM)

INITIAL THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA (MM)

José María Fernández-Rañada de la Gándara
Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:
Mieloma múltiple; Terapia triple o cuádruple de inducción; Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; Terapia de mantenimiento; Enfermedad mínima residual.

Keywords:
Multiple myeloma; Triplet of quadruplet induction therapy; Autologous haematopoietic stem cell transplantation; Maintenance therapy; Minimal residual disease.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas que supone aproximadamente el 1-1.8% de los casos de cáncer, constituye el 10% de las hemopatías malignas y es el 2º tumor hematopoyético más común. En España se diagnostica entre 2.500 a 3000 casos nuevos por año con una mediana edad al diagnóstico de 69 años. Se ha efectuado un gran esfuerzo para tratar de mejorar la supervivencia del MM que ha oscilado de 3 años en los 90, a 5 años en los 2000 y a cifras alrededor 8-9 años recientemente. Los avances por un lado han consistido en una mejor definición de los criterios diagnósticos, pronósticos, y de respuesta al tratamiento y por otro de la introducción sucesiva de nuevas drogas: inhibidores de los proteosomas, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Así mismo, se han establecido diferencias en la estrategia terapéutica del mieloma múltiple según sean los pacientes elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (TASPE) o pacientes no elegibles. En el primero de los casos el tratamiento actual estándar consiste en la combinación Daraturumab, Velcade, Talidomida y Dexametasona (DVTD), régimen aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) seguida de la práctica de TASPE y posterior terapia de mantenimiento con Lenalidomida (Revlimid) con o sin consolidación post-trasplante. Para los pacientes no candidatos a trasplantes las recomendaciones actuales apoyan como primera opción terapéutica la combinación Daraturumab, Revlimid, Dexametasona (DRD), constituyendo otras alternativas la combinación Daraturumab, Bortezomid (Velcade), Melfalan, Prednisona (DVMP) o Velcade, Revlimid, Dexametasona (VRD).

Abstract

Multiple myeloma is a plasma cell neoplasm that accounts for approximately 1-1.8% of cancer cases. It constitutes 10% of malignant blood diseases and is the 2nd most common hematopoietic tumor. In Spain, between 2,500 and 3,000 new cases are diagnosed per year with a median age at diagnosis of 69 years. A great effort has been made to try to improve MM survival, which has ranged from 3 years in the 1990s, to 5 years in the 2000s, and is currently of around 8-9 years. This improvement is due to a better definition of diagnostic, prognostic, and response to treatment criteria and to the successive introduction of new drugs: proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies.

Differences have also been established in the therapeutic strategy for multiple myeloma depending on whether the patients are eligible for autologous transplantation of peripheral blood hematopoietic progenitors (TASPE) or ineligible patients. In the first case, the current standard treatment consists of the combination Daraturumab, Velcade, Thalidomide and Dexamethasone (DVTD) - a regime approved by the EMA (European Medicines Agency) - followed by the practice of TASPE and subsequent maintenance therapy with Lenalidomide with or without post-transplant consolidation. For patients who are not candidates for transplantation, current recommendations support the combination of Daraturumab, Revlimid, Dexamethasone (DRD) as the first therapeutic option, while other alternatives are the combination Daraturumab, Velcade, Melphalan, Prednisone (DVMP) or Velcade, Revlimid, Dexamethasone (VRD).

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

INTRODUCCION

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas que constituye el segundo tumor hematológico más frecuente, con un número de casos anual en España comprendido entre 2.500 a 3000 casos y que ha sido objeto de un gran esfuerzo terapéutico mediante la adopción de nuevos criterios de diagnóstico, avances en nuestros conocimientos pronósticos, diseño de nuevos criterios para evaluar la respuesta al tratamiento, la introducción de nuevas drogas, la aplicación del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y la formulación de una estrategia terapéutica más clara.

Ordinariamente, el MM viene precedido de lo que conocemos como gammapatía monoclonal de significado de indeterminado (GMSI) que puede evolucionar a MM quiescente, a MM sintomático y a leucemia aguda de células plasmáticas. La incidencia de GMSI es de 1-2% a los 60 años, 2-3% a los 70 años y hasta 3-4% a los 80 años. Ha existido un amplio debate acerca de la indicación de tratamiento en el MM quiescente es decir, asintomático. Esta entidad ha sido dividida en casos de bajo riesgo y otros de riesgo alto, aceptándose entre los de riesgo adverso aquellos pacientes que exhiben una proteína monoclonal superior a 2 gr/dl, un 20% o más de plasmocitosis medular y un cociente de cadena libre involucrada/no involucrada superior a 20. En definitiva, el esquema 2/20/20 se admite ampliamente para la catalogación del riesgo en el MM quiescente (1,2). A fecha de hoy, no está aprobada ninguna opción terapéutica para el MM quiescente, sino solamente en el seno de ensayos clínicos para los casos de alto riesgo.

El conjunto de los datos mencionados previamente, tal como una más idónea catalogación diagnóstico-pronóstica, la mejor definición de la respuesta terapéutica y las estrategias de tratamiento modernas, combinando fármacos innovativos con procedimientos de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, han supuesto una clara mejoría en la supervivencia de los enfermos con MM, que ha oscilado de los 3 años de mediana de supervivencia al principio de la década de los 90, a 8-9 años en el año 2022 (3).

AVANCES EN EL DESARROLLO CLÍNICO-TERAPÉUTICO DEL MM

Existe un acuerdo ampliamente aceptado para los criterios diagnósticos del MM, que ha sido formulado en el 2014 por el grupo de trabajo internacional de MM (4). Estos criterios se exponen en la Tabla 1. Básicamente, debe evidenciarse una plasmocitosis medular clonal igual o superior al 10% o un plasmocitoma dentro o fuera de la médula ósea objetivado por biopsia y existir alguno de los siguientes eventos: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas, y uno o más biomarcadores de alto riesgo de progresión como son plasmáticas clonales en médula ósea en número superior al 60%, cociente cadena libre en suero alterada vs no alterada superior a 100, y resonancia nuclear magnética que muestre una o más lesiones focales de al menos 5 mm.

Así mismo, se han perfilado con mucho mayor detalle las alteraciones genéticas MM que se exponen en la Tabla 2.

Tabla 1.- Criterios diagnósticos del MM (IMWG 2014)

• **Plasmocitosis medular clonal ≥ 10% ó plasmocitoma** (óseo o extramedular) demostrado por biopsia
• **Al menos un evento:**
• Hipercalcemia
• Insuficiencia renal
• Anemia
• Lesiones óseas
• Biomarcadores de alto riesgo de progresión (1 o más)
– Plasmáticas clonales en médula ósea ≥ 60%
– Cociente cadena libre en suero alterada/no alterada ≥ 100, siempre que sea ≥ 100 mg/l.
– Resonancia Magnética con > 1 lesión focal (al menos de 5 mm)

Tabla 2.- Alteraciones genéticas en el MM

- **Traslocaciones de IgH**
  - t(11;14): CCND1
  - t(4;14): FGR3/NSD2
  - t(14;16): MAF
- **Ganancias**:
  - Trisomía 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 o 21 (hiperdiploidia)
  - 1q: MCL1, CKS1B, ANP32E, BCL9
- **Pérdidas**:
  - Monosomía 13: RB1, DIS3, mir15, mir16.1
  - 1p: CDKN2C, MTF2, FAM46C
  - 17p: TP53
- **Mutaciones somáticas:**
  - Vía MAPK: KRAS, NRAS, BRAF
  - Vía NFkB: CYLD, TRAF3, LBT, NIK
  - Metabolismo del RNA: DIS3, FAM46C
  - Vïa de reparación del DNA: TP53, ATM, ATR

En cuanto a la mejor caracterización del pronóstico en el MM, un primer esfuerzo consistió en la emisión de un sistema internacional de estadiaje basado en dos parámetros sencillos: el nivel de beta-2 microglobulina y el nivel de albumina. Así se identificaban tres estadios pronósticos: aquellos pacientes con beta-2 microglobulina inferior a 3.5 mgr/l, con albumina superior a 3.5 gr/dl constituían el estadio I y los enfermos con beta-2 microglobulina superior a 5.5 mgr/l formaban el estadio III. Los casos que no cumplían el I y III se etiquetaban como estadio II (5). Posteriormente, se popularizó el R-ISS (6) es decir, el sistema de estadiaje internacional revisado. Este nuevo esquema pronóstico sumaba al ISS clásico el nivel del LDH y la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo: del(17p), t(4;14), ó t(14;16). El ISS y R-ISS se exponen en las Tablas 3 y 4. Recientemente, se ha emitido un nuevo esquema conocido como

Tabla 3.- ISS International Staging System)

Estadio	Características	Supervivencia (meses)
I	β2m <3,5 mg/L +Alb ≥3.5 g/dL	62
II	No cumple I ni III	45
III	β2m ≥5,5 mg/L	29

Tabla 4.- R-ISS (ISS Revisado)

Estadio	Características	Med SG (Meses)	Med SLP Meses)
I	ISS + No Citogenética de Alto riesgo + LDH normal	No alcanzada	66
II	No cumple I ni II	83	42
III	ISS III + Citogenética de Alto riesgo ó LDH elevada	43	29

R2-ISS (7), que considera 4 grupos de riesgo de acuerdo con un sistema de puntos y que distingue pronósticos diferentes. El R2-ISS se muestra en la Tabla 5.

tiene correlación con la supervivencia. La EMR negativa es el mejor biomarcador para predecir el pronóstico en el MM, tal como mostró el ensayo del grupo español del mieloma (9). También en los

Tabla 5.- Pronóstico del Mieloma Múltiple R2-ISS

Característica de Riesgo	
ISS I	1
ISS III	1,5
Del (17p)	1
LDH elevada	1
t (4;14)	1
1q+	0,5

Grupos de Riesgo	Nº Pacientes	Puntuación
Bajo	19,3%	0
Bajo-Intermedio	30,8%	0.5-1
Intermedio-Alto	41,2%	1.5-2.5
Alto	8,8%	3-5

También han sido muy significativos los avances en una mejor definición de los criterios de respuesta al tratamiento de los pacientes con MM, tal como han sido preconizados en 2016 por el grupo de trabajo internacional de MM.

La mayor aportación sin duda la ha constituido el concepto de remisión completa estricta, que no solo supone la desaparición del componente monoclonal en suero y en orina, la normalización de la medula ósea por morfología, también la negatividad para células plasmáticas clonales por citometría de flujo, ó técnicas moleculares con sensibilidad a 10^5, normalidad del cociente cadena libre alterada en suero vs no alterada y la ausencia de plasmocitomas por PET-TAC (8). Por tanto, ha emergido el concepto de enfermedad mínima residual (EMR) para los pacientes que cumplen las condiciones citadas. La magnitud de la respuesta

últimos años se ha verificado la importancia de la EMR negativa mantenida y confirmada un año después. Este último dato ofrece la posibilidad de nuevos planteamientos terapéuticos: ¿es posible parar el tratamiento?. ¿En caso de emergencia de nuevo de una EMR positiva es oportuno el cambio de conducta terapéutica?. Múltiples informes evidencian la importancia de una EMR negativa para la predicción del pronóstico en pacientes con MM.

Todos estos datos previamente enunciados y la disponibilidad de nuevos fármacos, han permitido una mejoría en la supervivencia de los pacientes con MM y una medición más correcta de la respuesta que quizá permita modular próximamente la conducta terapéutica. En la Tabla 6 se muestran los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del MM.

Tabla 6.- Fármacos disponibles en el tratamiento del MM
• **Inhibidores de Proteosoma:** Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
• **Inmunomoduladores:** talidomida, lenalidomida, pomalidomida
• Anticuerpos monoclonales
• AntiCD38: Daratumumab, Isatuximab
• AntiBCMA conjugado: Belantamab
• Biespecíficos:
– BCMA/CD3: teclistamab, elranatamab, REGN5458
– GPRC5D/CD3: talquetamab
• Esteroides (Dexametasona)
• **Agentes quimioterápicos:** Melfalán, Ciclofosfamida, Adrimicina, Vincristina
• **CART-cells**

ESTRATEGIA GENERAL DEL TRATAMIENTO INICIAL DEL MM

Desde el punto de vista clínico, todos los pacientes con MM requieren no solo medidas terapéuticas específicas, sino una serie de tratamientos de soporte. Aunque la terapia de soporte no es objeto de este artículo, cabe citar como práctica habitual en caso de anemia severa el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, tal como la utilización sensata de la eritropoyetina, el control del dolor mediante los analgésicos idóneos, la eventual radioterapia o la vertebroplastia, el empleo de bifosfonatos en casos de hipercalcemia o lesiones osteolíticas y la profilaxis antiinfecciosa tanto bacteriana, como antifúngica, antiviral y frente al pneumocystis carinii.

Para la utilización de una terapéutica correcta, es necesario dividir a los pacientes en dos grandes grupos. Un grupo que debe de ser identificado de manera rápida antes del tratamiento, lo constituyen los enfermos que son elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (TASPE). En síntesis, los pacientes con edad inferior a 65 años, individualizando los enfermos entre 65 y 75 años, que dispongan de un buen estado general, de una buena función de órganos, en ausencia de infección activa son candidatos para TASPE. Es así mismo imprescindible tener en cuenta la preferencia del paciente, el acceso a fármacos, la situación clínica del MM y la respuesta terapéutica. En conjunto, aproximadamente un tercio de los pacientes con MM son candidatos para TASPE. El segundo grupo, lo forman los enfermos que no reúnen las condiciones citadas (Tabla 7).

Se ha cuestionado en época reciente la necesidad del TASPE en los pacientes con mieloma, dados los progresos terapéuticos obtenidos con el uso de los nuevos fármacos. Sin embargo, diversas publicaciones sostienen de manera concluyente el papel beneficioso del trasplante autólogo en el tratamiento del mieloma en la era de las nuevas drogas. Los datos europeos evidencian un mayor número de trasplantes autólogos en pacientes con mieloma en las últimas décadas, un incremento en la cifra enfermos trasplantados con más edad y una disminución clara de la mortalidad peritrasplante. También se ha documentado el impacto del TASPE en pacientes con MM y citogenética de alto riesgo (10,11). La adición de Busulfán al Melfalan como acondicionamiento para el TASPE en pacientes con MM no ha supuesto una ventaja (12) y el Melfalan a 200 mgr/m^2 sigue siendo el régimen preparativo comúnmente utilizado.

Tabla 7.- Estrategia general del tratamiento del MM

• **Pacientes elegibles para Trasplante Autólogo de Progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE)**
• Edad: < 65 años. Individualizar entre 65-75% años
• Buen estado general y de función orgánica (cardiaca, pulmonar, hepática, renal). Ausencia de infección activa.
• Individualizar según: preferencia del paciente, acceso a fármacos, estado del mieloma y respuesta.
• **Pacientes no elegibles para TASPE**

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Básicamente el esquema se sintetiza en la (Tabla 8). La recomendación de la guía ESMO 2021 para los candidatos a TASPE se muestra en la (Tabla 9).

Tabla 8.- Esquema de tratamiento del paciente candidato a trasplante

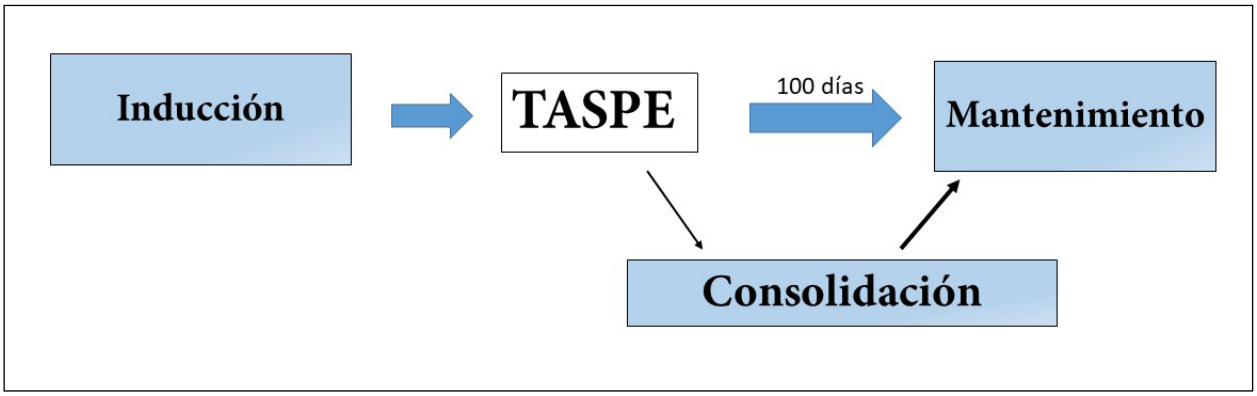
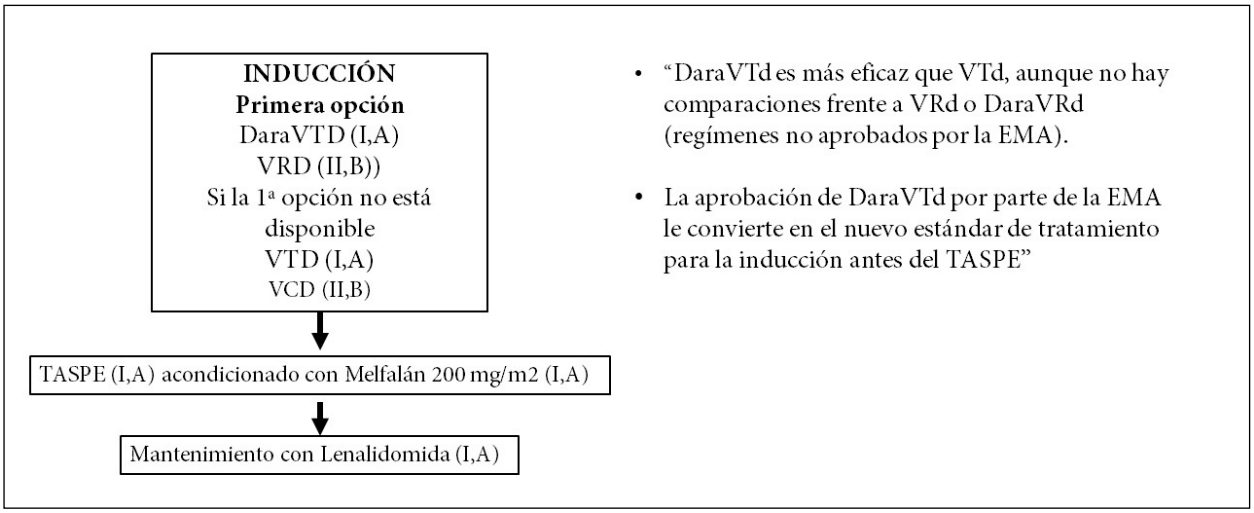


Tabla 9.- Recomendación Guía ESMO 2021. Candidatos a TASPE



Inicialmente se efectúa una terapia de inducción de 3 a 6 ciclos practicando, durante la misma una colecta celular de progenitores de la sangre periférica, ordinariamente tras 3 ciclos, para realizar ulteriormente un TASPE y tras el mismo aproximadamente 100 días después una terapia de mantenimiento. Es discutida la práctica de una consolidación posterior al TASPE, bien con 2 ciclos de la misma terapia de inducción o con un ulterior segundo trasplante (trasplante en tándem). Como esquema de inducción para los candidatos al TASPE aprobado por la EMA y por tanto constituir el estándar clínico actual, es la combinación DaraVTD (Daratumumab, Velcade, Talidomida, Dexametasona). Una alternativa válida es el VRD (Velcade (Bortezomib), Revlimid (Lenalidomida), Dexametasona). Si estas opciones no están disponibles podría recurrirse al VTD (Velcade, Talidomida, Dexametasona) o al VCD (Velcade, Ciclofosfamida, Dexametasona). El TASPE tras esta terapia de inducción se lleva a cabo en la práctica totalidad de los casos, ya que incluso con el uso del Dara-VTD las colectas celulares son factibles, aunque es algo mayor el empleo como agente movilizador del Plerixafor.

¿Es posible omitir el TASPE? El ensayo clínico FORTE (13) ha contestado a esta pregunta. Este estudio plantea la comparación entre 12 ciclos de KRD (Carfilzomib, Lenalidomida, Dexametasona) y 4 ciclos de KRD o de KCD (Carfilzomib, Ciclofosfamida, Dexametasona) seguidos de TASPE y posterior adicción en cada caso de 4 ciclos más. Los resultados indican una clara ventaja de la supervivencia libre de progresión para la rama KRD/TASPE frente a la rama KRD/12. Lo mismo ocurre con la enfermedad mínima residual que es estadísticamente superior en el grupo KRD/TASPE.

En la inducción el papel del Daratumumab se vio muy reforzado con el ensayo clínico Cassiopeia (14). En dicho estudio, se comparó el Dara-VTD frente al VTD practicándose en ambos grupos un trasplante autólogo y dos ciclos de consolidación ulteriormente con el mismo esquema terapéutico. Los pacientes al menos con respuesta parcial sufrieron una segunda aletorización con Daratumumab de mantenimiento vs observación. Con una mediana de seguimiento 44,5 meses se observó una nítida diferencia favorable para el esquema Dara-VTD en lo que se refiere a la supervivencia libre de progresión, siendo los datos de supervivencia global aun inmaduros. Lo mismo ocurrió con respecto con EMR negativa postconsolidación que fue superior para la pauta Dara-VTD.

El estudio Griffin de fase II con la participación de 35 centros norteamericanos (15) comparó DVRD (Daratumumab, Velcade, Lenalidomida, Dexametasona) vs. VRD (Velcade, Lenalidomida, Dexametasona) observándose la ventaja del esquema Dara-VRD en cuanto a la rapidez de alcanzar una EMR negativa y la supervivencia libre de progresión.

En el momento actual no existen datos acerca de una comparación directa entre Dara-VTD y Dara-VRD.

Con respecto al tratamiento de mantenimiento tras TASPE existen datos acerca del beneficio de Lenalidomida y su impacto sobre la supervivencia libre de progresión, y no tan claros sobre la supervivencia global (16,17,18)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE NO CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En la actualidad la recomendación de la guía EHA-ESMO 2021 (19) para estos enfermos como primera opción consiste en la administración de DaraRd (Daratumumab, Revlimid, Dexametasona), DaraVMP (Daratumumab, Melfalan, Prednisona) o VRd (Velcade, Revlimid, Dexametasona). Si estas opciones no están disponibles podrían recurrirse al VMP (Velcande, Melfalan, Prednisona) o VRd (Velcade, Revlimid, Dexametasona).

En el estudio SWOG SO77 (20) comparando VRD (Velcade, Revlimid, Dexametasona). vs RD (Revlimid, Dexametasona) en pacientes con MM se objetivó que la supervivencia libre de progresión era mejor con VRD que con RD y que en ambas ramas disminuía la supervivencia libre de progresión con la edad, siendo claramente mejor en pacientes de edad inferior a 65 años.

El estudio Alcyone comparó DaraVMP vs VMP en pacientes con MM no candidatos a trasplante. La rama Dara-VMP efectuó Dara de mantenimiento cada 4 semanas hasta progresión. Se evidenció con una mediana de seguimiento de 40 meses una mayor supervivencia libre de progresión del brazo Dara VMP así como también una mayor supervivencia global (21,22).

También el estudio Maia mostró la ventaja de la adicción de Daratumumab al esquema RD, tanto en el número de respuestas obtenidas, como en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global (23,24).

CONTROVERSIAS EN EL ENFOQUE TERAPEUTICO ACTUAL DEL MM

Aproximadamente un tercio de los pacientes con MM son candidatos a TASPE. La supervivencia de estos enfermos ha mejorado claramente por la utilización de combinaciones de nuevos fármacos, con mecanismo de acción diferente, obteniéndose mayor número de respuestas, remisiones más profundas y siendo un objetivo estratégico la consecución de una EMR negativa mantenida.

Las pautas de tratamiento de elección en la actualidad son el Dara-VTD en pacientes candidatos a trasplante y Dara/RD y Dara MVP en los no candidatos a TASPE. Quizá en un futuro Dara-VRD pueda competir con ventaja como primera opción frente al Dara-VTD en pacientes candidatos a trasplante. No existen datos comparativos directos entre ambas pautas.

La incorporación de los anticuerpos monoclonales, especialmente el Daratumumab al tratamiento de los pacientes con MM, ha supuesto mayor número de respuestas, mayor consecución de EMR negativa, con su traducción en el aumento de supervivencia libre de progresión siendo bueno el perfil de tolerancia.

Actualmente existen algunas controversias: ¿supone un beneficio clínico la terapéutica cuádruple frente a la triple, con carácter previo al trasplante o en pacientes no candidatos a TASPE?. ¿Se puede en un futuro eliminar el papel terapéutico bien establecido del trasplante? ¿Se puede demorar el TASPE y utilizarlo en primera recaída? ¿Existe algún papel para un segundo trasplante? ¿Cuál es la terapia de mantenimiento tras TASPE más idónea y cual debe de ser su duración? ¿Es posible detener o modular el tratamiento en datos basados en la EMR? (Tabla 10)

Seguramente una parte de estas incógnitas serán resueltas en los próximos años tras el conocimiento de los resultados de algunos ensayos clínicos actualmente en marcha.

Tabla 10.- Controversias en el enfoque terapéutico actual del MM

¿Terapéutica cuadrúple o triple en inducción?
Papel del trasplante autólogo a la era de las nuevas drogas: ¿En consolidación? ¿En tándem? ¿En primera recaída?
¿Cuál es la terapia de mantenimiento tras TASPE más idónea y cuál debe de ser su duración?
¿Es posible modular el tratamiento en datos basados en la EMR?

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group risk stratificacation model for smoldering multiple mieloma (SMM). Blood Center J. 2020; 10: 102.
2. Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple mieloma. Blood. 2022; 140: 828-835.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple mieloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3): 309-315.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12): e538-548.
5. Greipp P R, San Miguel J, Durie B G et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23(15): 3412-3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242. Epub 2005 Apr 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]. PMID: 15809451.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015; 33(26): 2863-2869.
7. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. J Clin Oncol. 2022;40(29):3406-3418. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Oct 19; JCO2202228. PMID: 35605179.
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016; 17(8): e328-e346.
9. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. J Clin Oncol. 2017; 35(25): 2900-2910.
10. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011; 117(23): 6063-6073.
11. - Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. Blood. 2009; 114(27): 5436-5443. Erratum in: Blood 2010; 115(19): 4006. PMID: 19861683.
12. Alegre A, Lamana M, Arranz R et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. Br J Haematol. 1995; 91(2): 380-386.

13. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al. Carfilzomib with cyclosphosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label pase 2 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(12): 1705-1720.
14. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, pase 3 study. Lancet. 2019; 394(10192): 29-38. Erratum in: Lancet. 2019 Jun 14: PMID: 31171419.
15. Sborov MD et al. International Myeloma Society. 2022.
16. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366(19): 1782-1791.
17. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2017; 35(29): 3279-3289.
18. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CCet al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366(19): 1770-1781.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3): 309-322. Erratum in: Ann Oncol. 2022 ;33(1):117. PMID: 33549387.
20. Durie BGM, Hoering A, Sexton Ret al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: Bortezomib, lenalidomide and dexametasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J. 2020; 10(5): 53.
21. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018; 378(6): 518-528.
22. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395(10218): 132-141.
23. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019; 380(22): 2014-2115.
24. Facon T, Kumar SK, Plesner Tet al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(11): 1582-1596.

Si desea citar nuestro artículo:
Fernández-Rañada JM. Terapia inicial del mieloma múltipe (MM). An RANM. 2023;140(01): 72–80. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.rev08

DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.cc01
Enviado: 05.10.22 | Revisado:12.10.22 | Aceptado: 15.11.22

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

CASO CLÍNICO

COEXISTENCIA DE VIRUS DE LA FAMILIA HERPESVIRIDAE EN LESIONES CUTÁNEAS VESICULARES DE PACIENTES CON COVID-19

COEXISTENCE OF HERPESVIRIDAE FAMILY VIRUSES IN VESICULAR SKIN LESIONS OF COVID-19 PATIENTS

Reolid A[1]; Butrón B[1]; Sampedro R[1]; Miguélez A[1]; Daudén E[1]; Llamas-Velasco M[1]

1. *Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP). Madrid*

Palabras clave:
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Virus herpes simple;
Virus herpes zóster.

Keywords:
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Herpes simplex virus;
Herpes zoster virus.

Resumen

Durante la pandemia mundial por el coronavirus, se ha observado un aumento de infecciones por herpesvirus en pacientes con COVID-19. Describimos 3 pacientes con presentaciones clínicas atípicas de infección por virus herpes. En dos de ellos se demostró la presencia de varios miembros de la familia *Herpesviridae* en la misma lesión cutánea, y en el otro encontramos la coexistencia del virus del herpes simple y el de la varicela zoster. Estas coexistencias son hallazgos altamente infrecuentes y escasamente descritos en la literatura. Todos nuestros pacientes presentaban linfopenia. Dado que la infección por el virus SARS-CoV-2 característicamente produce linfopenia, nos planteamos si la COVID-19 puede juega algún papel como factor de predisposición a las infecciones por herpesvirus.

Abstract

During the world pandemic coronavirus disease (COVID-19), an increase in herpesvirus infections has been observed in patients with COVID-19. We describe 3 patients with atypical clinical presentations of herpesvirus infection. In two of them we demonstrated the presence of several members of the *Herpesviridae* family in the same skin lesion, and in the other we found the coexistence of herpes simplex virus and varicella zoster virus. These coexistences are highly infrequent findings and hardly described in the literature. All our patients had lymphopenia. Since SARS-CoV-2 virus infection characteristically produces lymphopenia, we wondered whether COVID-19 may play a role as a predisposing factor to herpesvirus infections.

INTRODUCCIÓN

La pandemia mundial por coronavirus 2019 (COVID-19), causante del "síndrome respiratorio agudo severo" (SARS-CoV) (1) puede producir diferentes lesiones cutáneas, algunas de ellas vesiculares, como se ha descrito recientemente en un estudio español de 375 casos (2).

Asimismo, parece haberse detectado un aumento en el número de infecciones causadas tanto por virus del herpes zóster (HZ) (1) como del herpes simple (HS), en pacientes con COVID-19. Por ello, en pacientes con esta enfermedad y lesiones vesiculares debe descartarse la presencia de herpesvirus (3). Presentamos tres pacientes con COVID-19 en los que se demuestra, mediante PCR, la coexistencia de varios miembros de la familia *Herpesviridae* en la misma lesión (Tabla1).

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1:

Varón de 85 años, pluripatológico, que acude al servicio de urgencias del Hospital Universitario de La Princesa en abril de 2020 por un cuadro respiratorio y digestivo de 6 días de evolución compatible con infección por SARS-CoV-2. La radiografía de tórax mostró áreas de vidrio deslustrado en el

Autor para la correspondencia
Alejandra Reolid Pérez
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León, 62 · 28006 Madrid
Tlf.: +34 91 520 24 33 | E-Mail: alereolid@gmail.com

Tabla 1: Resumen de nuestros casos con COVID-19 y coexistencia de diferentes tipos de virus de la familia Herpesviridae en la misma lesión.

Número de caso	Sexo	Edad (años)	Virus herpes encontrados en la misma lesión	Síntomas de la COVID-19	Radiografía de tórax
Caso 1	V	85	VHS-1+ VVZ	Fiebre Tos seca Disnea Diarrea	Neumonía intersticial bilateral
Caso 2	M	59	VHS-1 VEB VHH-6	Fiebre Tos seca Disnea	Neumonia intersticial bilateral
Caso 3	V	69	VHS-1 VEB VHH-7	Fiebre Tos seca Disnea Mialgias	Neumonía intersticial bilateral

M: mujer; V: varón; VEB: Virus Epstein-Barr; VHH-6: Virus herpes humano 6; VHH-7: Virus herpes humano 7; VHS-

* Recuento de linfocitos en el momento que aparecieron las lesiones cutáneas.

campo medio e inferior del pulmón izquierdo. El paciente fue diagnosticado de insuficiencia respiratoria aguda por neumonía bilobar en el contexto de una COVID-19. Analíticamente destacaba una linfopenia <500 linfocitos por mm3 (llegando incluso a presentar una linfopenia máxima de 150 linfocitos por mm3). Fue tratado con un ciclo de 10 días de piperacilina/tazobactam, hidroxicloroquina y azitromicina.

Dos semanas después del ingreso, consultó por una única placa vesicular y purpúrica, con centro necrótico, asintomática y de morfología ovalada, localizada en la región pectoral derecha (Figura 1A).

La lesión tenía un tamaño aproximado de 1,5 cm. La PCR de un exudado de la lesión mostró la coexistencia del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y del virus de la varicela zóster (VVZ) en esta lesión única. Se inició tratamiento con valaciclovir, 1 gramo cada 8 horas durante 7 días, consiguiendo la remisión completa de la lesión.

Caso clínico 2:

Mujer de 59 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias del Hospital Universitario de la Princesa en marzo de 2020 por disnea intensa con expectoración, fiebre 38-38,5ºC y odinofagia de una semana de evolución. La paciente no presentaba síntomas gastrointestinales ni urinarios. La radiografía de tórax mostraba un patrón intersticial difuso. El análisis de sangre mostró leucocitosis (13.920 células por mm3) con neutrofilia, así como linfopenia (620 por mm^3). Se realizó una prueba de detección de COVID-19. Dada la alta sospecha clínica, se inició tratamiento con Kaletra (lopinavir/ritonavir), hidroxicloroquina, así como ceftriaxona y azitromicina. Dada la mala evolución de su insuficiencia respiratoria debida a una neumonía intersticial bilateral causada por SARS-CoV-2, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se le practicó una intubación orotraqueal. Tres semanas después, se nos consultó por la aparición

	Días transcurridos desde el inicio de los síntomas por la COVID-19 hasta la aparición de lesiones cutáneas	Fármacos previos al inicio de las lesiones cutáneas	Recuento de linfocitos *
	20	Hidroxicloroquina Azitromicina Piperacillina-Tazobactam	540 células/ mm^3
	28	Hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Ceftriaxona Azitromicina	620 células /mm^3
	43	Hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Ceftriaxona Azitromicina Metilprednisolaona Tocilizumab	750 células/mm^3

-1: Virus herpes simple tipo 1;

de lesiones vesiculares de 24 horas de evolución. La exploración física mostraba lesiones vesiculares con centro costroso (aspecto varioliforme), que afectaban extensamente a la zona perioral, mejillas y mentón. Las lesiones se distribuían bilateralmente y la paciente no presentaba lesiones en otras localizaciones (Figura 1B). Aunque las lesiones abarcaban una distribución más extensa de lo esperado para una infección por VHS-1, se realizó cultivo viral y tratamiento empírico con aciclovir intravenoso. El cultivo fue positivo para VHS-1, virus del herpes humano 6 (VHH-6) y virus de Epstein Barr (VEB). Las lesiones se resolvieron con el tratamiento prescrito. La paciente falleció 21 días después debido a una insuficiencia respiratoria.

Caso clínico 3:

Varón de 69 años, sin antecedentes personales de interés, ingresado en el Hospital Universitario de La Princesa en marzo de 2020 por COVID con neumonía bilateral grave e insuficiencia respiratoria aguda parcial grave. Al ingreso recibió tratamiento empírico con hidroxicloroquina, Kaletra® (lopinavir/ritonavir), azitromicina y ceftriaxona. El paciente presentó un deterioro clínico progresivo, con aumento de las demandas de oxigenoterapia y elevación de los parámetros inflamatorios, por lo que se inició tratamiento con bolos de corticoides y una dosis única de tocilizumab. El paciente fue intubado y trasladado a la UCI por hipoxemia refractaria. Presentó linfopenia de 150/mm3. Se consultó por la aparición de lesiones vesiculares y costrosas en la zona malar, perioral y mandibular, sin afectación mucosa. Las lesiones tenían una distribución más amplia de lo esperado para una infección por VHS-1 (Figura 1C). Los cultivos fueron positivos para VHS-1, virus del herpes humano 7 (VHH-7) y virus de Epstein Barr (VEB). Se inició tratamiento con aciclovir y amoxicilina/ácido clavulánico para tratar la sobreinfección bacteriana, con curación de las lesiones. Desde el punto de vista respiratorio, el paciente experimentó una mejoría progresiva tras su ingreso en la UCI y fue extubado 12 días después.

Figura 1. A: Paciente 1. Placa eritematoviolácea en tronco con vesículas hemorrágicas en su interior y centro necrótico acompañado de leve eritema perilesional; B: Paciente 2. Lesiones vesiculares, de morfología anular, con centro deprimido en la región perioral bilateral; C: Paciente 3. Lesiones hemorrágicas, costrosas, extensas en la zona malar y mandibular izquierda.

DISCUSIÓN

Nuestros 3 pacientes compartían una neumonía intersticial bilateral con tos, fiebre y linfopenia. La media del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta la aparición de las lesiones cutáneas herpetiformes fue de 30.3 días (9.5 desviación estándar).

Lesiones clínicamente herpetiformes en pacientes con COVID-19 similares a nuestros casos han sido descritas por Tammaro et al (4). En su publicación, especulan que pudieran estar ocasionadas por VHS-1, VHS-2, o VVZ, sin más estudios que lo demuestren. Llama la atención la presencia en nuestra serie de 2 o 3 miembros de esta familia de *Herpesviridae* en una misma lesión cutánea. Asimismo, la bilateralidad de las lesiones en el paciente 2 tampoco es la presentación clínica habitual en el VHS-1.

Además, en la paciente 2, en lugar de vesículas, se observaron lesiones friables con centro deprimido, lo que planteó otros diagnósticos diferenciales, como la infección por el VVZ o el virus Coxackie.

La coexistencia de HS y HZ parece ser bastante infrecuente ya que, en un estudio de 1.718 pacientes con lesiones cutáneas sugestivas de infección herpética, sólo 20 pacientes (1,16%) fueron positivos para una infección por VVZ y VHS en la misma lesión (5). Revisando la literatura, encontramos la coexistencia de VVZ y VHS en la misma lesión cutánea en sólo 3 pacientes, dos de ellos presentando infección diseminada (6-8).

Consideramos la linfopenia, típicamente presente en pacientes con COVID-19 (Tabla 1), el efecto neuronal directo del COVID-19, además del estrés psicológico, la fiebre y la disregulación inmunológica como factores predisponentes para la recurrencia herpética.

En la patogenia del SARS causado por coronavirus se produce una tormenta y liberación considerable de citocinas proinflamatorias, entre ellas interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)-α e IL-12 (9). Ciertas infecciones víricas, como las causadas por el HSV o citomegalovirus también inducen un aumento de IL-12, probablemente a través de un factor soluble no completa-

mente caracterizado, y aunque los mecanismos no están completamente claros, este aumento de IL-12 favorecería la reactivación de virus *Herpesviridae* en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 (10).

A pesar de estas hipótesis, la relación entre la familia *Herpesviridae* y la COVID-19, si es que existe, no está clara y debería investigarse más a fondo en el futuro.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ninguna.

PRESENTACIÓN ANTERIOR

No hay ninguna presentación previa de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS/INTERÉS COMPETITIVO

Esteban Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, receptor de fondos de apoyo a la investigación y honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott/Abbvie, Almirall, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Brystol-Myers y Boehringer-Ingelheim. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés con el contenido del manuscrito.

APROBACIÓN ÉTICA

No procede.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes de este manuscrito han dado su consentimiento informado por escrito para la publicación de los detalles de sus casos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

A. Reolid, Daudén E, M. Llamas-Velasco contribuyen al diseño y ejecución de la investigación, al análisis de los resultados y a la redacción del manuscrito.

B. Butrón, R. Sampedro y Miguélez A dan la aprobación final de la versión a presentar y de cualquier versión revisada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA 2020; 323 (8): 709-710.
2. Galvan Casas C, Catalá A, Carretero-Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020;183 (1):71-77.
3. Llamas-Velasco M, Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P et al. To consider varicella-like exanthem associated to COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. J Am Acad Dermatol. 2020;83(3):e253–e254.
4. Tammaro A, Adebanjo GAR, Parisella FR et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):e306-e307.
5. Giehl KA, Müller-Sander E, Rottenkolber M et al. Identification and characterization of 20 immunocompetent patients with simultaneous varicella zoster and herpes simplex virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(6):722-728.
6. Jariwala R, Zeitler K, Riddle ND et al. Multiorgan involvement secondary to varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in an immunocompromised patient. BMJ Case Rep. 2019;12 (3): e228150.
7. Godet C, Beby-Defaux A, Landron C et al. Concomitant disseminated herpes simplex virus type 2 infection and varicella zoster virus primoinfection in a pregnant woman. Scand J Infect Dis. 2005;37(10):774-776.
8. Curley MJ, Hussein SA, Hassoun PM et al. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus coinfection in a patient taking thalidomide for relapsed multiple myeloma. J Clin Microbiol. 2002;40 (6):2302-2304.
9. Li Y, Chen M, Cao H, et al. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. Microbes Infect 2013;15(2):88-95.
10. Kumaraguru U, Rouse BT. The IL-12 response to herpes simplex virus is mainly a paracrine response of reactive inflammatory cells. J Leukoc Biol. 2002;72(3):564-570.

Si desea citar nuestro artículo:
Reolid A, Butrón B, Sampedro R, Miguélez A, Daudén E, Llamas-Velasco M. Coexistencia de virus de la familia herpesviridae en lesiones cutáneas vesiculares de pacientes con Covid-19. An RANM. 2023;140(01): 81–85. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.cc01

NORMAS DE PUBLICACIÓN
ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

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

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

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

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

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

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

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por «revisores ciegos» que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su

trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en http://www.icmje.org, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de «Declaración de Transparencia» (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica.

Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: https://meshb.nlm.nih.gov/search) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el «Artículo de Revisión» pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se

permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e 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.

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

ANALES

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA