

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2023** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 140 (02)

DOI: 10.32440/ar.2023.140.02



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



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

Presidente Comité Editorial

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

Directora Científica

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

Editora Jefe

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

Editores Asociados

José Tuells Hernández
Académico Correspondiente

Carmen Ayuso García
Académica Correspondiente

Luis Donoso Bach
Académico Correspondiente

Comité Científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José Ramón de Berrazuela Fernández · Cardiología
Catedrático de Cardiología. Universidad de Cantabria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mónica Marazuela Azpíroz · Endocrinología, Metabolismo y Nutrición
Catedrática de Endocrinología y Nutrición. Universidad Autónoma de Madrid.

Celso Arango López · Psicología Médica
Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid.

Esteban Daudén Tello · Dermatología
Catedrático de Dermatología. Universidad Autónoma de Madrid.

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina de Brasil
Profesor titular Departamento de Oftalmología 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



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)

© 2023. 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

ESTRATEGIA DE MEJORA DEL APRENDIZAJE UNIVERSITARIO DEL DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN 99 STRATEGY TO IMPROVE UNDERGRADUATE LEARNING OF MEDICAL IMAGING Salvador Pedraza.	99
TOMOGRFIA COMPUTARIZADA ESPECTRAL Y UNIDADES HOUNSFIELD: BASES PARA UNA CORRECTA INTERPRETACIÓN 102 SPECTRAL CT AND HOUNSFIELD UNITS: BASIS FOR CORRECT INTERPRETATION Arturo Armiñana; Celia Montón-Gómez; Ana Puig-Chilet; Teresa Infante-Fuenzalida; Claudia Fontenla-Martínez; Irene Torres-Espallardó; Luis Martí-Bonmatí.	102
ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR 114 ASPIRIN IN CARDIOVASCULAR PRIMARY PREVENTION José Ramón de Berrazueta Fernández.	114
PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 125 PRIMARY PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE Alberto Ortiz; María Dolores Sánchez-Niño.	125
¿ESTÁN DESAPARECIENDO LOS MAESTROS? 133 ARE THE TEACHERS DISAPPEARING? Manuel Díaz-Rubio García.	133
PEQUEÑAS MOLÉCULAS: NUEVOS HORIZONTES TERAPÉUTICOS EN LA PSORIASIS 142 ORAL SMALL MOLECULES: NEW THERAPEUTIC TARGETS IN PSORIASIS Luisa Martos-Cabrera; Raquel Sampedro-Ruiz; Mar Llamas-Velasco; Hortensia de la Fuente; Esteban Daudén.	142
LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS: EL LADO OSCURO DEL ÉXITO 153 CARDIOVASCULAR TOXICITY OF ANTICANCER DRUGS: THE DARK SIDE OF SUCCESS Juan Tamargo.	153
AVANCES EN XENO-TRASPLANTE, BIO-IMPRESIÓN ADITIVA 3D Y MANIPULACIÓN GÉNICA PARA EL FUTURO DEL 170 TRASPLANTE CARDÍACO ADVANCES IN XENOTRANSPLANTATION, 3D ADDITIVE BIOPRINTING AND GENE THERAPY FOR THE FUTURE OF HEART TRANSPLANTATION Carlos García- Montero Blanco.	170
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN PACIENTES OCTOGENARIOS CON TUMORES DE CABEZA DE PÁNCREAS 185 Y PERIAMPULARES PANCREATODUODENECTOMY IN OCTOGENARIAN PATIENTS WITH TUMORS IN THE HEAD OF THE PANCREAS AND PERIAMPULAR REGION Carlos Jiménez Romero; Enrique Moreno González; Alberto Marcacuzco Quinto; Óscar Caso Maestro; Clara Fernández Fernández; Isabel Pérez Moreiras; Iago Justo Alonso.	185
¿PODRÍA LA GRIPE AVIAR A(H5N1) CAUSAR UNA NUEVA PANDEMIA? 194 COULD AVIAN INFLUENZA A(H5N1) CAUSE A NEW PANDEMIC? Elisa Pérez-Ramírez; Irene Iglesias; Jorge Alvar.	194
HERPES ZOSTER: CARGA DE ENFERMEDAD Y ESTRATEGIAS ACTUALES DE PREVENCIÓN EN ESPAÑA 202 HERPES ZOSTER: BURDEN OF DISEASE AND CURRENT PREVENTION STRATEGIES IN SPAIN. Ángel Gil de Miguel; Isabel Jimeno Sanz.	202
RAMÓN CASTROVIEJO BRIONES. 50 AÑOS DE SU INGRESO EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA 208 RAMÓN CASTROVIEJO BRIONES. 50TH ANNIVERSARY OF HIS ADMISSION TO THE ROYAL NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE José Manuel Ramírez Sebastián.	208
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA 218	218

LA OBRA DE REFERENCIA DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA EN ESPAÑOL



CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

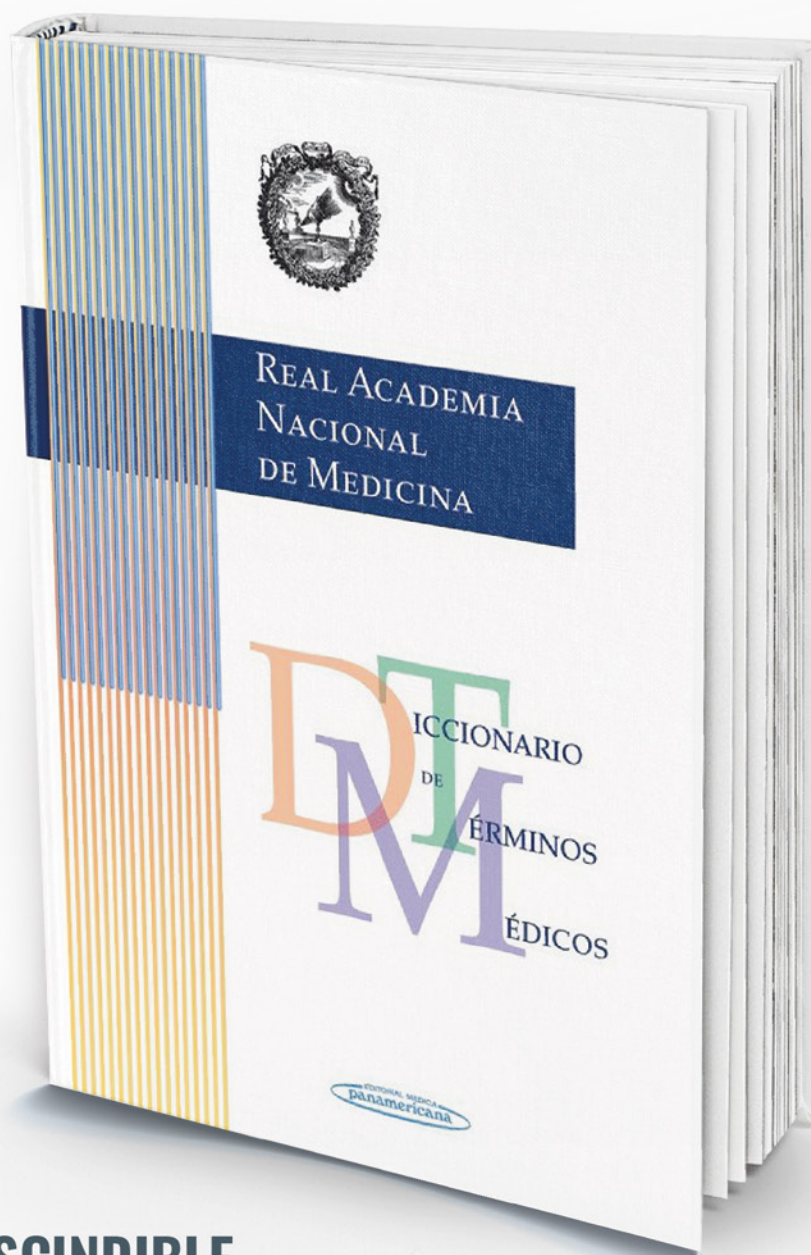
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



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



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

EDITORIAL

ESTRATEGIA DE MEJORA DEL APRENDIZAJE UNIVERSITARIO DEL DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

STRATEGY TO IMPROVE UNDERGRADUATE LEARNING OF MEDICAL IMAGING

Salvador Pedraza¹

1. Centro de Diagnostico por la Imagen. Hospital Clinico de Barcelona. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. IDIBAPS.

Palabras clave:

Diagnóstico por la Imagen;
Radiología;
Medicina Nuclear;
Radiología Intervencionista;
Aprendizaje de Medicina;
Inteligencia Artificial.

Keywords:

Medical Imaging;
Radiology;
Nuclear Medicine;
Interventional Radiology;
Learning of Medicine;
Artificial Intelligence.

Resumen

El diagnóstico y el tratamiento guiado por la imagen aportan un gran valor asistencial a la medicina moderna y por ello es muy importante mejorar su aprendizaje durante la universidad. El objetivo de este artículo es aportar las siguientes propuestas de mejora del aprendizaje de la radiología y de la medicina nuclear en las facultades de medicina: 1) Modelo de asignaturas obligatorias con una asignatura de conceptos básicos y múltiples asignaturas centradas en la imagen médica de cada área anatómica. 2) Presencia de asignaturas optativas a cerca de los avances del diagnóstico por la imagen, la radiología intervencionista, la inteligencia artificial, la radiómica o la teragnosis. 3) Aprendizaje autodirigido del estudiante con métodos que estimulan su participación como el aprendizaje basado en problemas, el “aula invertida” o el aprendizaje en línea. 4) Simulación del valor de la imagen médica en escenarios clínicos con métodos como los mundos virtuales o las técnicas de gamificación. 5) Internacionalización del aprendizaje de la Radiología. 6) Potenciación de las prácticas en los servicios de Radiología i Medicina Nuclear. 7). Incremento del número de Trabajos fin de grado sobre temas de radiología y medicina nuclear. 8) Realización de casos problemas de Radiología en los exámenes prácticos de Evaluación Clínica Objetiva Estructurada.

Abstract

Medical Imaging and Image-guided treatment add great healthcare value to modern medicine and therefore it is very important to improve their learning during university. The objective of this article is to provide the following proposals for improving the learning of radiology and nuclear medicine in medical schools: 1) Compulsory subjects model with a subject of basic concepts and multiple subjects focused on the medical image of each anatomical area. 2) Presence of optional subjects about advances in diagnostic imaging, interventional radiology, artificial intelligence, radiomics or theragnosis. 3) Self-directed learning of the student with methods that stimulate their participation such as problem-based learning, the flipped classroom or online learning. 4) Simulation of the value of medical imaging in clinical settings with methods such as virtual worlds or gamification techniques. 5) Internationalization of the learning of Radiology. 6) Promotion of practices in the Radiology and Nuclear Medicine services. 7). Increase in the number of final degree projects about radiology and nuclear medicine. 8) Introduction of Radiology problem cases in the practical exams of Structured Objective Clinical Evaluation

El diagnóstico por la imagen ha ido adquiriendo de manera progresiva durante las últimas décadas una mayor importancia clínica. Actualmente la mayoría de las decisiones clínicas se basan en la información aportada por las imágenes radiológicas y de medicina nuclear. Este valor clínico se relaciona con la gran utilidad de las técnicas radiológicas para realizar el diagnóstico precoz en programas de preventivos, el diagnóstico rápido en patología urgente, la biopsia diagnóstica, la realización de tratamientos interven-

cionistas, el diseño de modelos en 3D, la planificación quirúrgica y la valoración de la respuesta al tratamiento.

Dada la importancia del diagnóstico por la imagen es estratégico garantizar una adecuada formación al respecto durante la carrera de medicina. El análisis de la formación durante el pregrado (1,3,4,7,9) revela una falta de homogeneidad en el modelo de aprendizaje universitario de la radiología y de la medicina nuclear.

Autor para la correspondencia

Salvador Pedraza

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

El objetivo de este artículo es aportar unas propuestas de mejora en el aprendizaje de la radiología y de la medicina nuclear en nuestras facultades de medicina. En este sentido podemos considerar ocho recomendaciones concretas.

1. Modelo mixto de las asignaturas obligatorias combinando una asignatura de conceptos básicos de diagnóstico por la imagen y múltiples asignaturas centradas en cada área anatómica. La asignatura de conceptos esenciales de diagnóstico por la imagen se debería realizar al principio de la carrera durante el 2º o 3º curso. Las asignaturas de cada área anatómica se realizarían durante los cursos siguientes y mostrarían al alumno de manera integrada el valor que aportan las diferentes especialidades tal como ocurre en el día a día en todos los hospitales. Es importante que la enseñanza de la radiología y la medicina nuclear la realicen especialistas de dichas áreas tanto en la asignatura básica como en las asignaturas integradas.
2. Creación de asignaturas optativas sobre los avances en el diagnóstico y el tratamiento guiado por la imagen con aprendizaje prioritario de conceptos de radiología intervencionista, de inteligencia artificial, de radiómica y de teragnosis. Estas asignaturas se podrían realizar preferiblemente durante los últimos años de la carrera.
3. Aprendizaje autodirigido del estudiante mediante métodos que estimulen su participación como el aprendizaje basado en problemas (ABP), el aula invertida o el aprendizaje en línea o "elearning". El método ABP está centrado en el aprendizaje autodirigido (11). El alumno se integra en un grupo de no más de 10 estudiantes que deben analizar un caso problema con una planificación de 3 reuniones. En la primera reunión los alumnos establecen los objetivos de aprendizaje del problema, en la segunda reunión comparten el conocimiento que han aprendido sobre los diferentes objetivos y en la tercer reunión el tutor facilitador les comenta cuales eran los objetivos establecidos y analizan si han conseguido alcanzar estos objetivos o deben ampliar su aprendizaje en un tema concreto. El método ABP potencia el trabajo en grupo y la iniciativa del estudiante, pero requiere un mayor número de horas de docencia de la asignatura, un número adecuado de profesores, y una formación específica de los docentes por lo que solo se ha puesto en marcha en facultades de reciente creación que han podido integrar esta metodología en su plan de estudios global.

En el aprendizaje en aula invertida el docente facilita al alumno de manera previa el contenido de la clase para que la pueda estudiar e identificar sus dudas. Ello permite que en la hora de la clase el profesor no tema que explicar el tema si no que se dedique a responder a las dudas de los alumnos. Esta metodología permite una mayor interacción entre alumnos y profesores, pero para que tenga éxito es imprescindible que

los alumnos hayan estudiado previamente el dossier aportado por el profesor y este requisito no siempre es factible.

El elearning se basa en el acceso individual del estudiante a material docente de la asignatura que le permita un aprendizaje asincrónico y que se combina con sesiones presenciales sincrónicas con el profesor. En esta metodología, el estudiante puede acceder a repositorio de casos clínicos con imágenes etiquetadas y con respuestas a preguntas establecidas. La Radiología y medicina Nuclear pueden implementar de manera fácil esta metodología y a los estudiantes les permite una autonomía en su organización de trabajo diario (6).

4. Simulación de escenarios clínicos que muestren el valor del diagnóstico y el tratamiento guiado por la imagen como la metodología de creación de mundos virtuales y/o el uso de técnicas de gamificación. Existen experiencias muy positivas durante la última década sobre la enseñanza de la radiología en el entorno de un mundo virtual en algunas universidades españolas (12). Su experiencia muestra la participación entusiasta de los alumnos y la consecución exitosa de los objetivos docentes. Además, esta metodología permite la colaboración entre estudiantes de diferentes universidades. La Radiología puede implementarse de manera fácil para el aprendizaje con esta metodología (5).

La metodología de la gamificación para el aprendizaje de la radiología se basa en que el estudiante asume el rol de un avatar que debe superar unos retos en un caso clínico simulado (10). La superación de estos retos le permite obtener una puntuación y una clasificación final de los ganadores. En la práctica el estudiante está altamente motivado y repite voluntariamente el escenario clínico para poder conseguir una mejor puntuación y de esta manera una mejor posición en la clasificación final respecto a sus compañeros. Esta dinámica de juego consigue que el estudiante aprende de una manera agradable y divertida los objetivos docentes establecidos.

5. Internacionalización del aprendizaje de la Radiología con iniciativas como por ejemplo la Collaborative Online International Learning (COIL). Esta iniciativa ha surgido como una forma de profundizar el compromiso global de los estudiantes con destino a un lugar sin necesidad de que viajen al extranjero (2). Al vincular las clases universitarias en diferentes países a través de la tecnología digital, el paradigma de enseñanza COIL ayuda a los estudiantes a adquirir competencias mientras fomenta la conciencia intercultural en un entorno de aprendizaje multicultural compartido. Los estudiantes utilizan diferentes tecnologías de comunicación para completar tareas y proyectos compartidos guiados por profesores de cada país que colaboran en la enseñanza y gestión de cursos.

6. Potenciación de las prácticas en los servicios de Radiología i Medicina Nuclear que permita un contacto directo de los estudiantes con el trabajo diario de los profesionales de estos servicios y que permita al estudiante ver con ejemplos concretos la utilidad del diagnóstico y el tratamiento guiado por la imagen. En esta actividad el estudiante debe presentar un informe o portafolio sobre su experiencia durante las prácticas y es importante valorar adecuadamente en la nota de la asignatura esta actividad para que los estudiantes mantengan su compromiso durante las mismas.
7. Incremento del número de Trabajos fin de grado (TFG) sobre temas de radiología y medicina nuclear lo que obliga a que el estudiante se integre en un grupo de investigación de diagnóstico por la imagen y que de manera tutorizada realice un trabajo de investigación sobre un tema que posteriormente deberá exponer. EL TFG implica una alta implicación del estudiante y es una estrategia para que conozca mucho mejor el valor que aportan las técnicas de diagnóstico por la imagen.
8. Realización de casos problemas de Radiología en los exámenes prácticos de Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE). Este examen pretende confirmar que el alumno ha adquirido habilidades clínicas esenciales mediante la simulación de un escenario clínico (8). Por ello debería haber al menos una estación de ECOE en que se valoren las competencias prácticas de radiología en cada facultad durante el último año de la carrera

Como conclusión reforzar la importancia del aprendizaje adecuado de las técnicas de diagnóstico y tratamiento intervencionista guiado por la imagen durante la carrera de medicina.

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. Plan de Estudios Europeo de Formación en Radiología. https://www.myesr.org/education/training-curricula#paragraph_grid_2072
2. De Castro AB, Dyba N, Cortez ED, Pe Benito GG. Aprendizaje internacional colaborativo en línea para preparar a los estudiantes para entornos de trabajo multiculturales. *Enfermera Educ.* 2019; 44(4): E1-E5.
3. Brent G, Kadom N, Straus CM. La educación en radiología en el siglo XXI: Amenazas y oportunidades. *J Am Coll Radiol.* 2019; 16: 1482-1487.
4. Smith EB, Boscak A, Friedman EM et al. Educación de estudiantes de medicina en radiología 2020: Encuestas de la Alianza de Educadores de Estudiantes de Medicina en Radiología y Estudiantes de Medicina. *Acad Radiol.* 2022; 29: 298-311.
5. Solomon AJ, England RW, Kolarich AR, Liddell RP. Interrumpiendo el paradigma de la educación: una oportunidad para avanzar en el entrenamiento de simulación en radiología: radiología en entrenamiento. *Radiología.* 2021; 298: 292-294.
6. Stoehr F, Muller L, Brady AP et al. Enseñanza en línea en radiología como modelo piloto para modernizar la educación médica: Resultados de un estudio internacional en cooperación con la ESR. *Insights Imaging.* 2021; 12: 141.
7. Pedraza S, Donoso S. Education in radiology: State of the art. *J Mex Fed Radiol Imaging.* 2022; 1(2): 65-66.
8. Pérez Baena AV, Sendra Portero F. La evaluación clínica objetiva estructurada (ECOE): Aspectos principales y papel de la radiología. *Radiología.* 2023; 65(1): 55-65.
9. European Society of Radiology (ESR). ESR statement on new approaches to undergraduate teaching in Radiology. *Insights Imaging.* 2019; 10: 109.
10. Aguado P, Gamificación: Conceptos básicos y aplicaciones en Radiología. *Radiología.* 2023; 65: 122-132.
11. Casas JD, Balliu E, Barceló J et al. La docencia de la Radiología mediante el aprendizaje basado en problemas: Diseño e implementación de un proyecto docente en una Facultad de nueva creación. En: Nájera A, Arribas E, eds. *Innovación docente en radiología y medicina física en las universidades españolas.* Albacete: Els; 2011. p. 17-34.

Si desea citar nuestro artículo:

Pedraza S. Estrategia de mejora del aprendizaje universitario del diagnóstico por la imagen. *An RANM.* 2023;140(02): 99-101. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.ed01

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA ESPECTRAL Y UNIDADES HOUNSFIELD: BASES PARA UNA CORRECTA INTERPRETACIÓN

SPECTRAL CT AND HOUNSFIELD UNITS: BASIS FOR CORRECT INTERPRETATION

Arturo Armiñana¹; Celia Montón-Gómez¹; Ana Puig-Chilet¹; Teresa Infante-Fuenzalida¹; Claudia Fontenla-Martínez¹; Irene Torres-Espallardó¹; Luis Martí-Bonmatí¹

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

Palabras clave:

Unidades Hounsfield;
Tomografía
computarizada;
Yodo;
Espectral.

Keywords:

Hounsfield Units;
Computed
Tomography;
Iodine;
DECT.

Resumen

La TC espectral ha supuesto una mejora diagnóstica reciente de esta modalidad de imagen. El objetivo de esta revisión crítica narrativa es analizar la variabilidad y utilidad clínica de las unidades Hounsfield en los estudios de TC espectral, dada su dependencia en función de la energía del haz de fotones empleado. Para la TC espectral definiremos las diferentes formas de reconstruir las imágenes y los mapas paramétricos que se pueden obtener para diagnosticar patologías tan prevalentes como la esteatosis hepática, caracterizar la composición de la litiasis, diferenciar la naturaleza de las complicaciones tras procedimientos y determinar la agresividad de lesiones tumorales. La capacidad de resolver diversas composiciones tisulares de la TC espectral hace que sea un método fiable para caracterizar lesiones al establecer su composición tisular por la información espectral. Las imágenes monoenergéticas a bajas energías permiten aumentar el contraste de tejidos blandos y fácilmente identificar tejidos con alta captación de contraste yodado. Las reconstrucciones a energías altas son útiles para reducir el artefacto metálico de las prótesis e implantes y diferenciar captación de contraste de depósitos de calcio que presentan una alta atenuación. Usando los datos espectrales además podemos obtener mapas paramétricos de contraste yodado, mapas de ácido úrico en las litiasis renoureterales y las artropatías por depósito y otros materiales en enfermedades tumorales y metabólicas.

Abstract

Dual energy CT is a recent upgrade to this diagnostic imaging technique. The purpose of this critical narrative review is to lay out the clinical applications of Hounsfield Units and their variation across the x-ray energy spectrum using DECT. We explore new reconstruction methods and parametric maps helpful for the diagnosis of prevalent pathologies such as fatty liver disease, urolithiasis, and to identify complications after interventions or determine the aggressiveness of tumoral lesions. The energy-resolving capabilities of DECT make it a reliable method for the characterisation of tissue and lesion composition. Lower energy monoenergetic images allow us to increase soft tissue contrast and easily identify tissues with higher contrast uptake. Higher energy monoenergetic images are useful to distinguish between contrast uptake and high attenuation calcium deposits and for metal artifact reduction. Parametric images showing uric acid, iodine, calcium, and other material decompositions can be obtained from spectral data for the diagnosis of tumoral or metabolic diseases, vascular lesions and characterisation of deposition arthritis and urolithiasis.

INTRODUCCIÓN

Las unidades Hounsfield (UH) se emplean en los estudios de tomografía computarizada (TC) para medir de forma cuantitativa la atenuación de las estructuras y órganos en el sujeto de estudio. Aunque es una unidad estandarizada, para su

evaluación deben considerarse los diversos factores que influyen en su valor cuando se obtienen con diferentes protocolos, parámetros y equipos de TC. El principal factor que afecta al valor de esta medida es la energía del haz de rayos X empleado en la adquisición de las imágenes. La incorporación de la TC espectral, con su capacidad para analizar la composición tisular de forma cuantita-

Autor para la correspondencia

Arturo Armiñana González
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Avda Fernando Abril Martorell 106 · 46026 Valencia.
E-Mail: arminana_art@gva.es

tiva en función de la energía del haz de rayos X, hace relevante la revisión de esta información y la dependencia las UH obtenidas de los tejidos con la variación de la energía empleada para reconstruir las imágenes.

Nuestro objetivo principal en este trabajo es estudiar pues la variabilidad asociada a la cuantificación de las UH en las imágenes de TC y, en particular, el caso de uso de la TC espectral y sus reconstrucciones convencionales y monoenergéticas. Como objetivos secundarios se ilustrará como se obtienen las UH en entornos clínicos habituales y los factores que modifican su valor a diferentes energías. Se describirán también los criterios que permiten la caracterización de los diferentes tejidos biológicos en función de sus UH, las reconstrucciones que pueden obtenerse con las diferentes energías del TC espectral, y diferentes casos de uso de estas variaciones en las UH para diversas entidades patológicas.

Coeficiente de atenuación y unidades Hounsfield

Las imágenes de TC representan la reconstrucción del coeficiente de atenuación de los tejidos al paso de los rayos X. Este valor se obtiene a partir de la medida de la radiación emitida que logra atravesar los tejidos y llegar a los detectores. La diferencia entre la intensidad de la radiación emitida y la que llega al detector depende del coeficiente de atenuación y del grosor del material interpuesto en el trayecto del haz. Esta dependencia sigue una función exponencial (Ley de Lambert-Beer), donde se relaciona la intensidad transmitida (I) para un haz monoenergético de intensidad incidente (I_0) al atravesar un material de coeficiente de atenuación (μ) y grosor conocido (x).

$$\mu = \frac{\ln(I_0 / I)}{x}$$

(Expresión 1) Ley de Lambert-Beer escrita en función de μ . Sirve para calcular μ conociendo la intensidad emitida (I), la intensidad detectada (I_0) y el grosor del material (x).

Por su parte, el coeficiente de atenuación depende del número atómico y la densidad del material interpuesto, estando determinado por la energía incidente. Por ejemplo, el coeficiente de atenuación para el agua tiene un valor de $1,84 \cdot 10^2 \text{ cm}^{-1}$ para 80 keV, mientras que para 120 keV su valor es $1,22 \cdot 10^2 \text{ cm}^{-1}$.

La atenuación del haz de rayos X se produce por la interacción de una parte de los fotones emitidos con el material que atraviesan, pudiendo ser dispersados o absorbidos, sin lograr alcanzar el detector. En el rango de las energías empleadas en radiología (20-200 keV) ocurren principalmente dos tipos de interacciones responsables de esta atenuación: el efecto fotoeléctrico y el efecto Compton.

El efecto fotoeléctrico se observa principalmente a energías bajas cuando un fotón experimenta una colisión con un electrón y lo desplaza de su orbital, quedando el fotón absorbido y liberándose el electrón. Cuando mayor es el número atómico del material, mayor es la energía necesaria para desplazar los electrones de sus orbitales y mayor la probabilidad de efecto fotoeléctrico. Por su lado, el efecto Compton ocurre cuando un fotón interactúa con un electrón de las capas más externas, transfiriendo parte de su energía cinética al dispersarse. Ambas interacciones son responsables de la atenuación del haz y su probabilidad de ocurrencia aumenta con la densidad del material. Gracias a esta dependencia podemos distinguir entre los distintos materiales atravesados por el haz de rayos X (1).

En los inicios de la TC se propuso una escala representativa de los posibles valores de atenuación, desde el aire (-1000) cuya atenuación es despreciable, con el agua como línea de base (Valor 0) y extendiéndose hasta infinito. Las unidades de cuantificación de los coeficientes de atenuación se conocen como unidades Hounsfield (UH). Estas UH son pues una transformación del coeficiente de atenuación del tejido estudiado, normalizado al coeficiente de atenuación del agua (2).

$$UH = \left(\frac{\mu_{\text{material}} - \mu_{\text{agua}}}{\mu_{\text{agua}}} \right) \cdot 1000$$

(Expresión 2) Transformamos μ a unidades Hounsfield, representándolo en una escala desde -1000 a infinito, con μ del agua como 0.

De esta expresión se deduce que las UH dependen de la energía del haz de rayos X. Por ello, y como ejemplo, dado un coeficiente de atenuación para el tejido adiposo ($1,80 \cdot 10^2 \text{ cm}^{-1}$ para 80 keV y $1,61 \cdot 10^2 \text{ cm}^{-1}$ para 120 keV), sus UH varían entre -69 y -58 para 80 keV y 120 keV, respectivamente (3). Es decir, las UH no son medidas absolutas sino relativas.

La ley de Lambert-Beer es válida para un haz de rayos X monoenergético. Sin embargo, el tubo de rayos X de un equipo de TC emite haces multienergéticos, cuya energía máxima se corresponde con el kilovoltaje aplicado al tubo. Dado que en los escáneres TC convencionales no se puede discernir

la energía del haz, su capacidad de caracterización tisular está limitada pues diferentes tejidos pueden presentar coeficientes de atenuación similares. La TC espectral es una tecnología capaz de extraer esta información para mejorar la caracterización de los tejidos (4).

Caracterización de tejidos mediante UH en el TC convencional

En TC convencional la caracterización de componentes tisulares está estandarizada a una adquisición de 120 kVp de energía. Estas UH han sido de gran utilidad para caracterizar diversas patologías como las litiasis renales (5), facilitando la elección del tratamiento óptimo (6), detectar la esteatosis hepática (7), establecer el diagnóstico de adenoma suprarrenal (8), y evaluar el riesgo coronario en función de la cantidad de grasa epicárdica y pericoronaria (9). En los accidentes cerebrovasculares se pueden utilizar para estimar el riesgo de vasoespasmó en la hemorragia subaracnoidea (10), el diagnóstico de la oclusión vascular (11) y el pronóstico de la hemorragia intraparenquimatosa (12). Ayudan a la distinción entre líquidos serosos y de contenido hemático o purulento, apoyando la diferenciación de pionesfrosis frente a hidronefrosis (13), siendo de utilidad para caracterizar nódulos pulmonares y tiroideos (14)(15). La cuantificación de calcio coronario, la caracterización de placas ateroscleróticas, y objetivar el atrapamiento aéreo y el enfisema pulmonar son otras capacidades (16)(17). Permiten también cuantificar la densidad mineral ósea (18) y determinar la calidad ósea previa la instrumentación para predecir déficits de unión del material de osteosíntesis en cirugías ortopédicas (19) además de caracterizar la sarcopenia y mioesteatosis (20). Es decir, han tenido tradicionalmente una gran importancia en muchas aplicaciones clínicas pese a la incertidumbre conocida de que dos materiales de distinta composición puedan mostrar UH similares, incluso con densidad y número atómico distintos.

Caracterización de tejidos mediante UH en el TC espectral

La resolución energética es la capacidad de diferenciar atenuaciones diferentes a distintas energías. La TC espectral mejora este aspecto, aportando más información diagnóstica sobre el coeficiente de atenuación de cada material frente a la TC convencional (21). Existen diferentes modelos de adquirir TC espectral, en función de si existen dos fuentes independientes, cada una disparando un espectro de energía, si la fuente posee un filtro dividido que permite generar dos espectros energéticos distintos simultáneamente, si una sola fuente dispara dos espectros de energía diferentes de forma alternante, o si hay una única fuente, pero el detector es capaz de detectar un espectro energético de alta o baja energía (Figura 1) (1). En un generador de rayos X, el voltaje pico hace referencia al potencial máximo del tubo de rayos X, y se corresponde con la energía de los fotones más energéticos del haz. Al modificar la energía, por ejemplo, pasando de 120 kVp a 80 kVp, el espectro energético es distinto, modificando los valores de UH obtenidos en la imagen.

La TC espectral puede reconstruir imágenes convencionales polienergéticas, pero también imágenes monoenergéticas, que le confieren nuevas funcionalidades. Así, permite la obtención de imágenes virtuales sin contraste (23), aumenta la visualización del contraste en las imágenes de baja energía, y minimiza el artefacto del endurecimiento del haz causado por el material metálico con las reconstrucciones de alta energía (22). La mayor resolución energética también mejora la caracterización de materiales, posibilitando la cuantificación de yodo, calcio, grasa, hierro, de relevancia para el diagnóstico de enfermedades metabólicas, lesiones vasculares, caracterización de tumores y predicción de complicaciones hemorrágicas tras revascularizaciones (24) (25)(26). También ha demostrado su superioridad en la cuantificación de la grasa hepática en

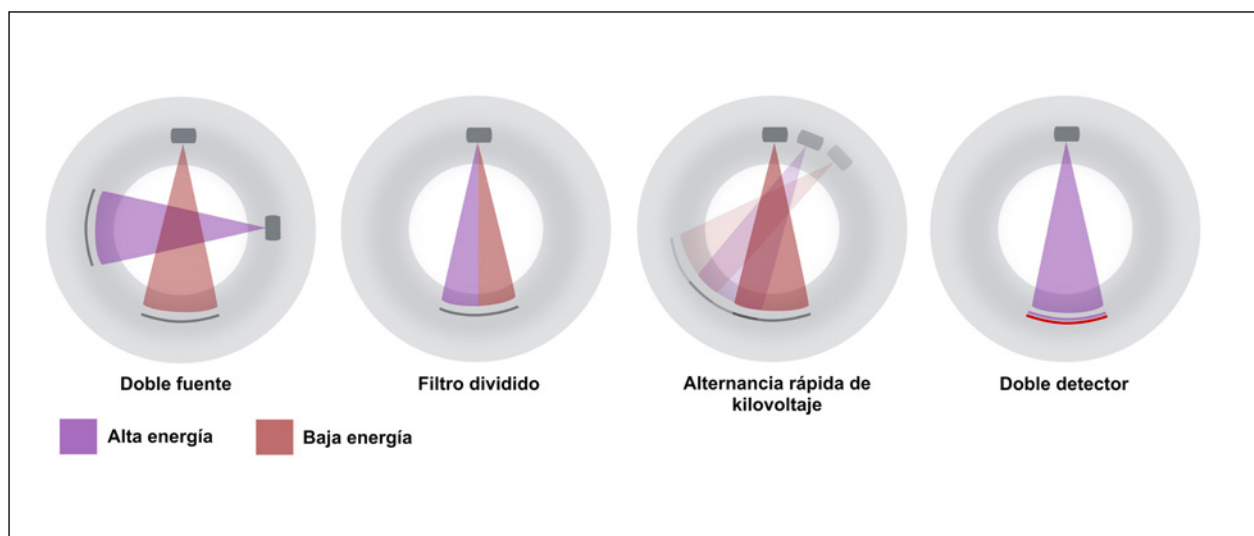


Figura 1. Tipos de TC espectral.

la esteatosis, en la sarcopenia (20)(25), y en la caracterización de la composición de litiasis (27) (28), además de la cuantificación más precisa del contenido de hierro hepático (29). Por su naturaleza análoga a la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), permite la cuantificación de la densidad mineral ósea y permite mejorar el despistaje oportunista de osteoporosis, la caracterización de depósitos minerales en artropatías por depósito, y detectar el edema óseo con imágenes de sustracción de calcio (25).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procedió con una revisión bibliográfica mediante una búsqueda semiestructurada a través de las bibliotecas PubMed, Google Scholar y Cochrane Library, utilizando los términos “Hounsfield Units”, “CT Number”, “Spectral CT” y “Dual-energy CT” de forma aislada y en combinación con “Abdominal imaging”, “Neuroradiology”, “Chest”, “Head and neck”, “MSK”. Se accedió a nuevos artículos y estudios a través de la bibliografía de los artículos seleccionados en un primer momento.

Los casos clínicos que se presentan como ejemplos se han obtenido en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe en un equipo Spectral CT 7500 (Philips Iberia) (Tabla 1). Las pruebas de aceptación del equipo se realizaron siguiendo

el Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico (SEFM, SPR, SERAM 2011). Se obtuvo la aprobación del comité de ética del centro para la obtención de forma retrospectiva de los casos mostrados.

Para establecer las habilidades espectrales del equipo y establecer valores de referencia para la incertidumbre asociada a la estimación de las HU, se realizaron diversas adquisiciones a 100, 120 y 140 kVp con el maniquí “Electron Density Phantom Model 062M”. Este dispositivo contiene 16 tubos representativos de 8 tejidos biológicos (pulmón en inhalación y en exhalación, hígado, hueso trabecular, hueso cortical, grasa, mama y agua), distribuyéndose de forma que existe un tubo de cada tejido en la zona externa del maniquí y otro en la interna para conocer el error por endurecimiento del haz en el cálculo de las UH en las distintas regiones de interés (internas respecto a externas).

Los estudios se procesaron y visualizaron mediante el portal de software Philips IntelliSpace, obteniendo imágenes convencionales, monoenergéticas, sin contraste virtual (VNC) y mapas paramétricos de número atómico efectivo y densidad de yodo/urato. Para producir los gráficos de energía-atenuación mostrados se exportaron los datos de UH en intervalos de 10keV de las regiones de interés como archivo CSV anonimizado. Todas las imágenes y figuras son originales.

Tabla 1.- Especificaciones técnicas del equipo empleado.

Potencia del generador	120 kW	Cortes	512
Cobertura	80 mm	Velocidad de rotación	0.27 s
Alcance máximo de exploración (axial)	2000 mm	Tamaño del tubo	800 mm
Velocidad de reconstrucción convencional	iDose: el 93% de los protocolos de referencia en 1 minuto	Velocidad de reconstrucción espectral	1-2 minutos en la mayoría de los casos
Resolución temporal espectral	De forma simultánea en tiempo y espacio	Estaciones de kVp	Convencional: 80, 100, 120, 140; Espectral: 100, 120, 140

RESULTADOS

Maniquí

Las imágenes de los maniquíes se obtuvieron en condiciones clínicas habituales y se reconstruyeron a energía monoenergética de 40 keV con las curvas de atenuación para todo el espectro (40 - 200 keV) (Figura 2). El componente agua, al emplearse como referencia para estandarizar las UH del resto de tejidos, presenta una atenuación plana en 0 UH.

La grasa presenta una bajada de la atenuación a bajas energías en contraposición a las estructuras

con alto contenido en calcio, como el hueso cortical y el esponjoso, para los que aumenta.

Para comprobar la precisión de estos datos los contrastamos con las curvas de la base de referencia estándar (3). En general se observa buena concordancia entre los valores suministrados por las distintas adquisiciones (a 100, 120 y 140 kVp) y los valores teóricos según el National Institute of Standards and Technology (NIST) (3).

Cabe destacar que cuando comparamos los insertos internos de los externos de un mismo material las diferencias son pequeñas, por tanto, con los equipos espectrales se consigue reducir el efecto de endurecimiento con el espectro energético.

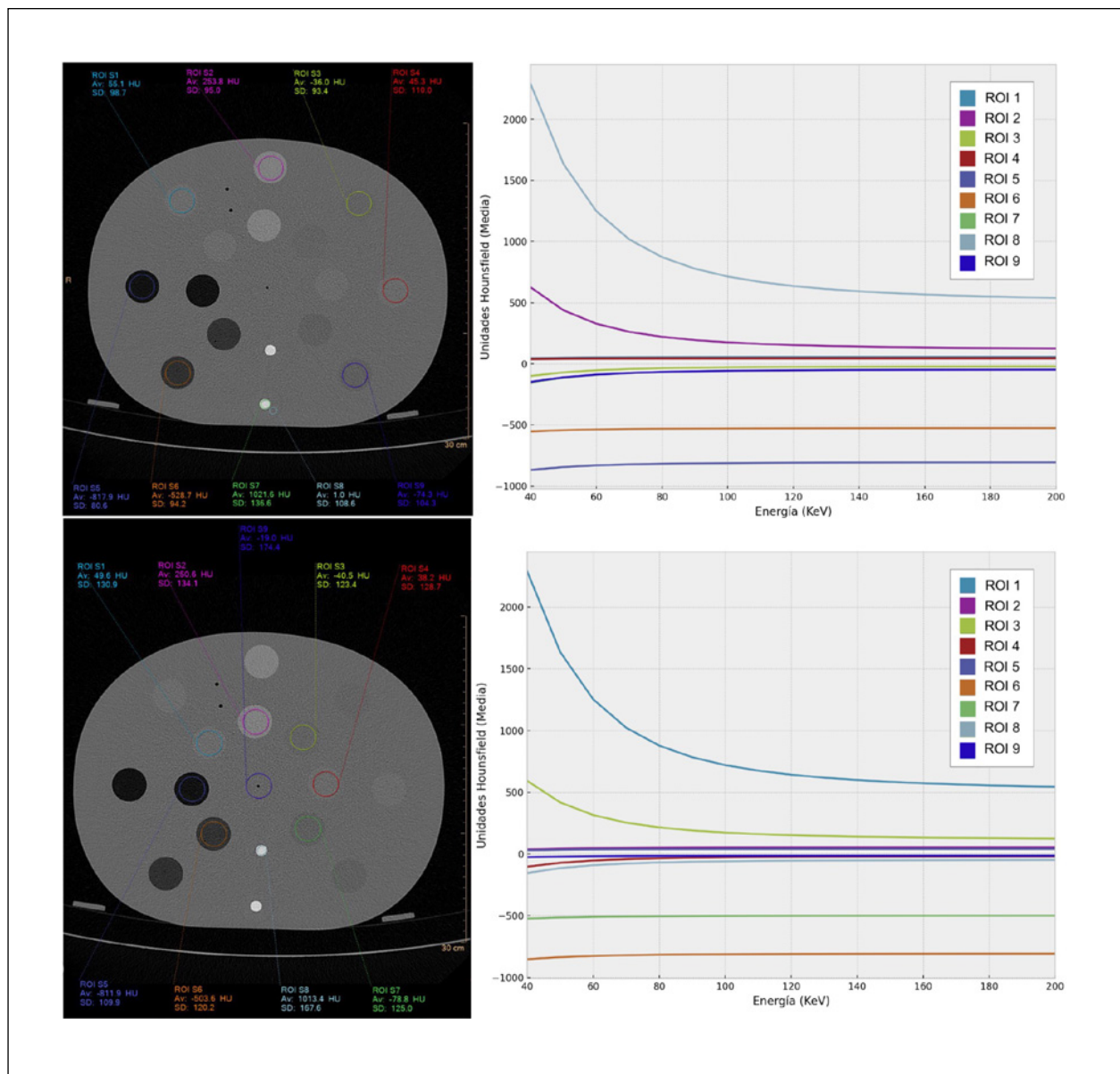


Figura 2. UH de las regiones de interés internas (abajo) y externas (arriba).

Las curvas de energía atenuación muestran el comportamiento de tejidos conocidos y nos permiten conocer el impacto del artefacto de atenuación del haz.

Casos de Uso

Se exponen diferentes patologías representativas en las que los datos espectrales contribuyen a la caracterización de tejidos y componentes.

Adenoma adrenal

Se expone un hallazgo incidental en un estudio de TC sin contraste intravenoso donde se observó una lesión hipodensa en glándula suprarrenal derecha. La lesión muestra una densidad <10 HU, lo que orienta a adenoma con contenido lipídico. La curva espectral muestra una caída en la atenuación a energías bajas, característica de su contenido graso (Figura 3). Esta evaluación es independiente de la administración de contraste yodado, ya que la TC espectral puede diferenciar la captación del contraste yodado del componente lipídico mediante la reconstrucción virtual sin contraste.

Hemorragia intracraneal vs. extravasación de contraste

Una paciente sometida a embolización programada por aneurisma de arteria cerebral posterior con Cianoacrilato y Lipiodol presentó en los controles de TC sin contraste áreas hiperdensas que pueden corresponderse a hemorragia o a contraste extravasado. Las imágenes monoenergéticas a energías más altas reducen el artefacto de endurecimiento del haz causado por el material de embolización. Las imágenes virtuales sin contraste y los mapas de yodo confirman la presencia y estiman la concentración de yodo en el área de atenuación incrementada del lóbulo occipital (Figura 5). El mapa virtual sin contraste muestra la supresión de esta zona. En la imagen de densidad de yodo se evidencia la extravasación del contraste y permite caracterizar el hematoma. Nótese la falta de supresión del material de contraste en el mapa de densidad de yodo debido a la naturaleza yodada del Lipiodol. La imagen del número atómico muestra

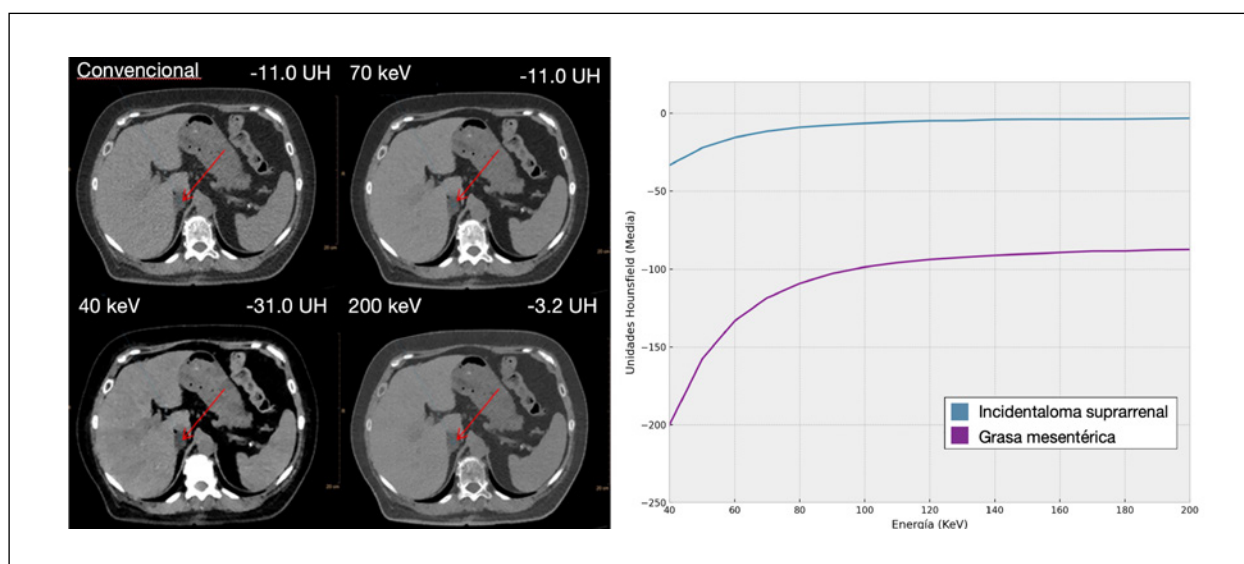


Figura 3. Reconstrucciones convencionales, monenergéticas y curvas de keV-UH.

Comparamos las unidades Hounsfield de un incidentaloma suprarrenal con la grasa mesentérica. Ambos muestran un aumento de UH a mayor energía, morfología que describen los materiales con contenido lipídico.

Esteatosis hepática

En estudio con TC convencional sin contraste, una atenuación del parénquima hepático menor de 50 UH es específica para la esteatosis. La TC espectral permite obtener curvas de energía-atenuación e imágenes sin contraste virtual. En las curvas obtenidas, la caída de UH a bajas energías caracteriza al elevado contenido lipídico en la región de interés (Figura 4) frente a un hígado control normal sin esteatosis. Existen métodos de postproceso que aprovechan este efecto para estimar la fracción grasa empleando algoritmos de descomposición empleando la atenuación de materiales de composición conocida (agua, grasa, parénquima hepático sano) para estimar la proporción grasa (20).

un valor más elevado, aportando seguridad en el diagnóstico. Si analizamos las curvas de energía atenuación para las cuatro regiones de interés encontramos una disminución acentuada de UH a energías más altas de las regiones con material de embolización (ROI 1) y extravasación de contraste (ROI 4) en comparación a al hueso (ROI 2) y al hematoma (ROI 3).

Artropatía por gota

Obtenemos un estudio sin contraste de rodilla de un paciente con gonalgia y masa palpable en la rodilla que imposibilita la punción. Realizamos un estudio con TC en el que observamos numerosas imágenes hiperdensas intraarticulares planteando

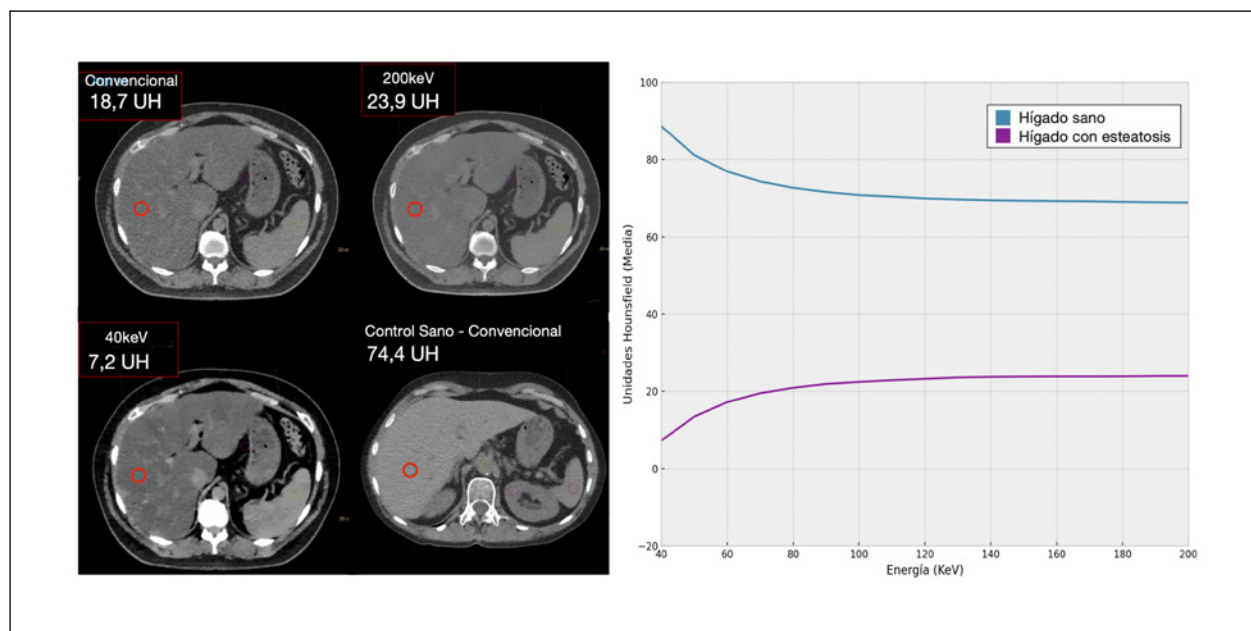


Figura 4. Reconstrucciones monoenergéticas, convencional y curvas de keV-UH. Si comparamos la curva descrita por el hígado sano y el que tiene esteatosis observamos que muestra una atenuación disminuida y una curva ascendente, que nos permite estimar la porción grasa.

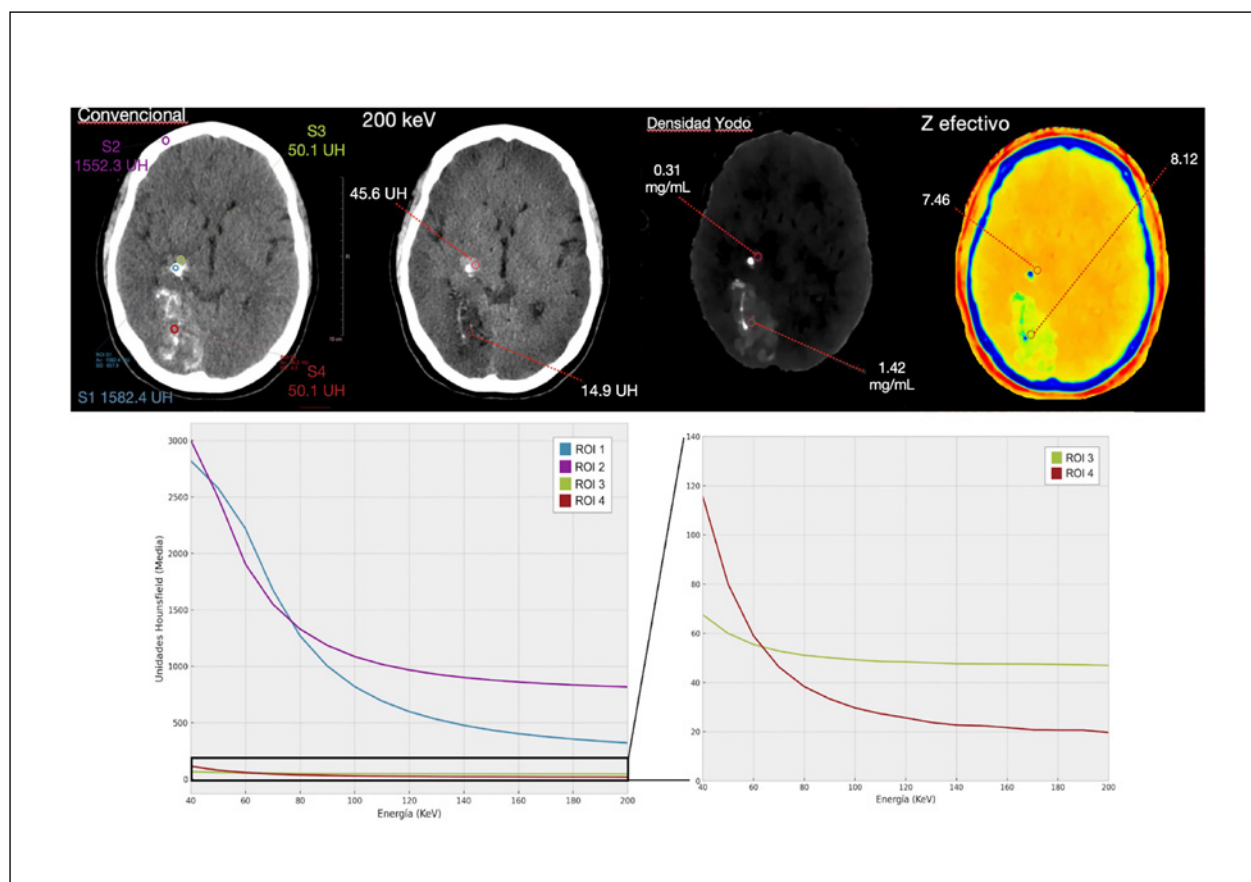


Figura 5. Reconstrucciones convencionales, monenergéticas, densidad de yodo, Z efectivo y curvas de keV-UH. Comparando las imágenes obtenidas y curvas de HU-keV para las regiones de interés (ROI 1: material de embolización, ROI 2: hueso frontal, ROI 3: hematoma, ROI 4: extravasación de contraste) podemos distinguir la composición de cada una de ellas a pesar de su similar atenuación en la reconstrucción convencional.

principalmente el diagnóstico diferencial entre artropatía gotosa y osteocondromatosis sinovial. Los mapas de ácido úrico permiten confirmar con seguridad la naturaleza de lesiones como el tofo gotoso. La curva que describe el urato hace que en estos estudios la atenuación a distintas energías difiera significativamente de tejidos blandos y calcio (Figura 6). Estos mapas confirmaron la composición de ácido úrico, permitiendo diferenciar esta entidad de la osteocondromatosis sinovial otras artropatías por depósito.

Metástasis pulmonares

En un estudio programado de Tórax con contraste de extensión por un adenocarcinoma de páncreas, se observan dos nódulos, uno pleural y otro pulmonar. En los estudios de TC con contraste puede ser difícil caracterizar la naturaleza de los nódulos usando solo sus características morfológicas.

Los mapas de yodo del TC espectral (Figura 7) permiten confirmar la avidéz por el contraste

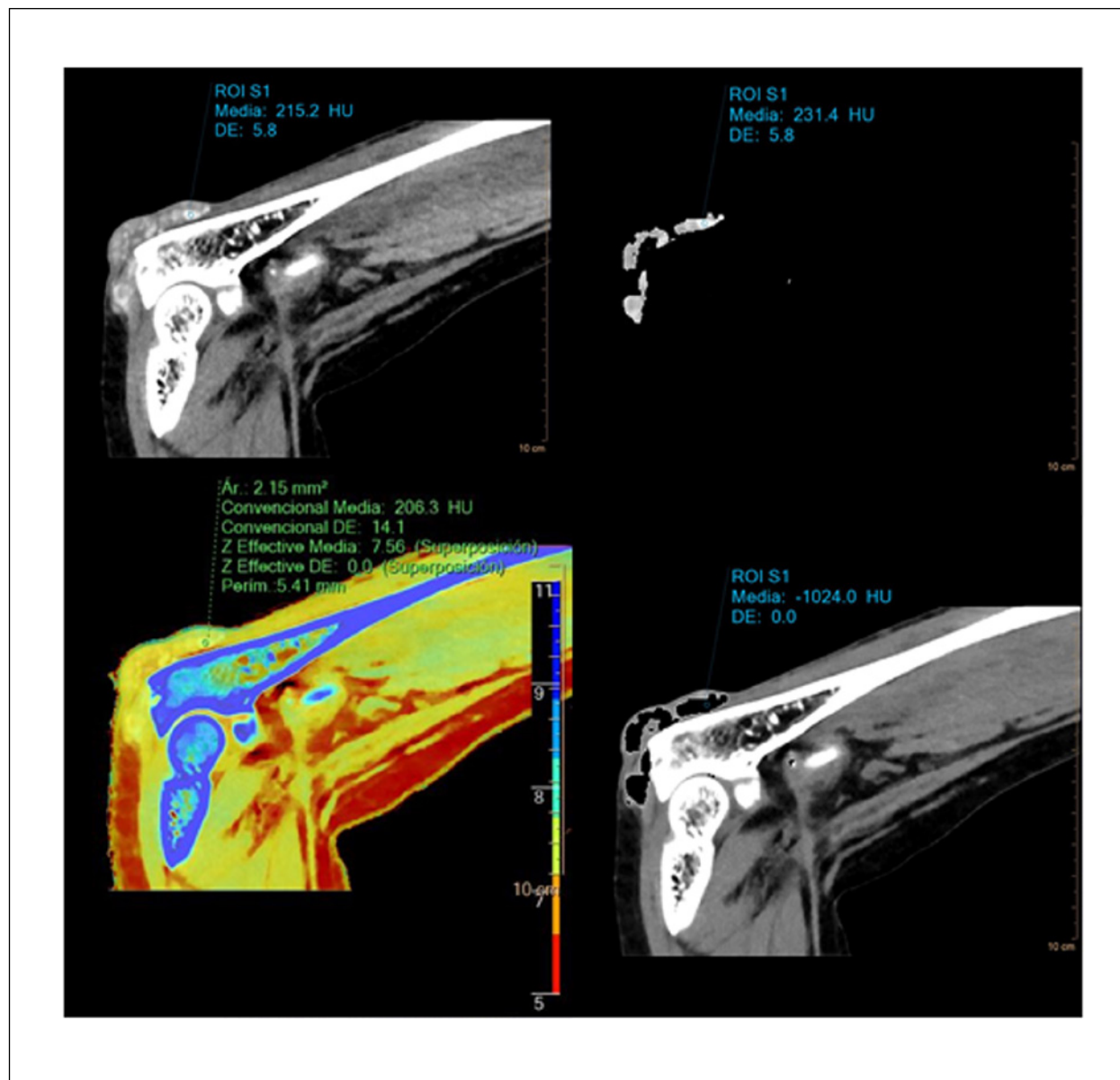


Figura 6. Reconstrucciones convencional (superior derecha), mapa de urato (superior izquierda), Z efectivo (inferior derecha) y sustracción de urato (inferior izquierda).

Es importante conocer que existen materiales inorgánicos (como endoprótesis y catéteres) que pueden ser incorrectamente identificados en los mapas como calcio o urato (28).

de los nódulos y la captación de contraste en anillo del nódulo pulmonar. Estas características son típicas de una etiología tumoral metastásica (30).

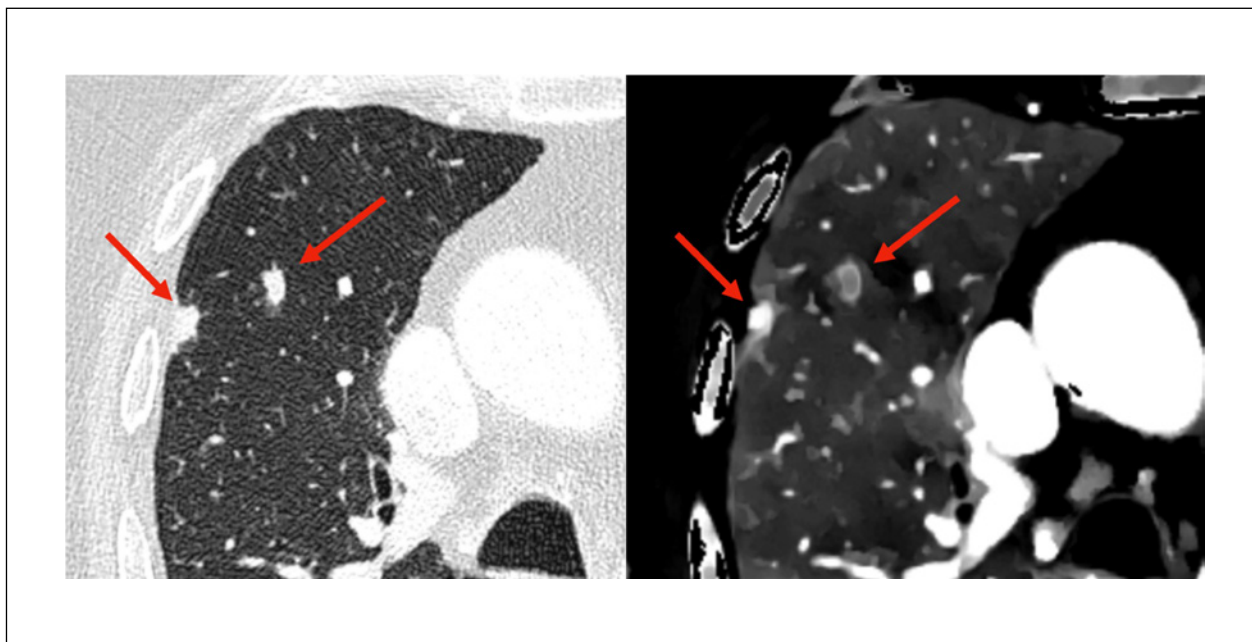


Figura 7. Reconstrucción convencional y mapa de densidad de yodo de un paciente con nódulos pulmonares. Dos nódulos de pequeño tamaño difíciles de caracterizar en los que en la imagen de densidad de Yodo observamos una imagen en anillo del nódulo pulmonar y una alta captación de yodo del nódulo pleural. Esto nos orienta a la naturaleza agresiva de la lesión pleural y metastásica de la lesión pulmonar.

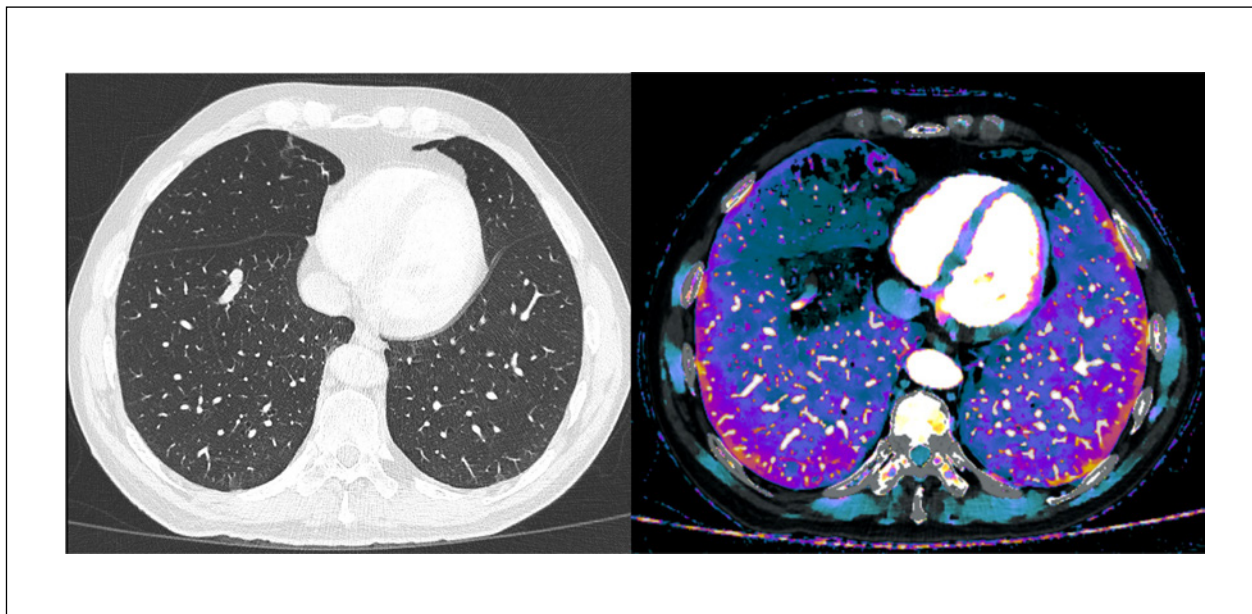


Figura 8. Control tras embolización de malformación arteriovenosa; reconstrucciones convencional y superposición con mapa de densidad de yodo.

La imagen de superposición permitió observar un defecto de perfusión del segmento pulmonar dependiente de la arteria embolizada. También observamos un gradiente de densidad de yodo por flujo retrógrado de contraste desde la vena pulmonar aumentada de tamaño.

Defectos de perfusión

El mapa de densidad de yodo permite evaluar defectos de perfusión con fiabilidad. Como ejemplo, en un control con TC espectral tras embolización de una comunicación arteriovenosa se detecta un área en forma de cuña,

no visible en la imagen convencional, que representa un segmento hipoperfundido por la rama arterial embolizada (Figura 8). Los mapas paramétricos de yodo guardan relación con la perfusión y se correlacionan muy bien con los estudios de perfusión que emplean radionúclidos (31).

DISCUSIÓN

Esta revisión narrativa aborda de manera pictórica los factores que afectan a la cuantificación de la atenuación con UH en los estudios con TC convencional y espectral en la práctica clínica habitual. Gracias a la resolución energética y su capacidad de caracterizar la atenuación a distintas energías se pueden discriminar ciertos materiales por su comportamiento energético. Los materiales con un número atómico elevado, como el yodo, presentan una mayor atenuación a energías bajas, donde predomina el efecto fotoeléctrico.

A energías más altas, sin embargo, la interacción fotón-electrón depende principalmente del efecto Compton, determinado casi exclusivamente por la densidad del material.

La medida puntual de UH tiene demasiadas incertidumbres y es de mayor utilidad diagnóstica representar el comportamiento con las distintas energías. El comportamiento dinámico de los valores de UH a las diferentes energías, representados en las curvas de atenuación, es específico de ciertos materiales en función de su composición elemental. Cuando una estructura está compuesta por diferentes elementos, la curva que se genera es la combinación proporcional de las de los elementos que la componen.

En los tejidos corporales encontramos principalmente una mezcla de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo en proporciones variables. Estos elementos tienen una absorción en el borde K (*K edge*) a energías muy por debajo del rango de la TC. Sin embargo, el calcio y el yodo tienen un borde K de 4 y 33,2 keV respectivamente, más próximo a las energías mínimas utilizadas por la TC espectral (40 keV). Es por ello por lo que pueden caracterizarse con el TC espectral. Basándonos en esta característica, puede identificarse con fiabilidad el medio de contraste yodado en aquellas estructuras con captación intensa (como los tumores) o sin captación (como los defectos de perfusión) (Figuras 7 y 8). También pueden obtenerse imágenes virtuales sin contraste de estudios obtenidos directamente tras la administración de un medio de contraste aprovechando la baja atenuación del yodo a altas energías. Conociendo el comportamiento de las UH a bajas y altas energías, se puede cuantificar la concentración de yodo, que es proporcional a la pendiente de la curva que describe.

El uso de imágenes monoenergéticas y la obtención de curvas de energía-atenuación también permite la identificación de anomalías o lesiones con contenido lipídico, como la esteatosis y los adenomas adrenales. La morfología típica de la curva con caída de la atenuación a bajas energías permite esta caracterización.

El número atómico efectivo se puede estimar utilizando estos trazados y nomogramas obtenidos de la base de datos de referencia estándar (3).

Nos permite detectar la presencia de elementos de diferente número atómico en zonas de similar atenuación, para las que asumimos una misma densidad. Sirve también para estimar la densidad electrónica, que se utiliza para calcular y optimizar la dosis efectiva en distintos tejidos en radioterapia.

Tradicionalmente, la escala estandarizada de UH que se utiliza es unidimensional para una energía de referencia de 120 kVp, generando que muchos tejidos que comparten una atenuación similar no puedan diferenciarse. El empleo de una escala con representación multienergética permite diferenciar componentes y materiales. Los datos espectrales permiten, mediante algoritmos de descomposición multimaterial, obtener mapas paramétricos que estimen la concentración de los distintos materiales (yodo, ácido úrico y calcio, entre los más extendidos), número atómico efectivo y densidad electrónica a nivel de vóxel. A partir de estos datos pueden crearse imágenes derivadas o virtuales sin contraste, así como imágenes de los distintos componentes como los mapas de yodo que representan perfusión. También permite la cuantificación de lípidos y hierro, de utilidad por ejemplo en la cuantificación de la esteatosis hepática y de la sobrecarga férrica, incluso cuando coinciden en un mismo hígado.

CONCLUSIÓN

Las UH son el patrón de referencia en la representación de la atenuación en los estudios de TC, ya que ofrecen una base cuantitativa del valor del vóxel de la imagen. Su valor no es absoluto y está intrínsecamente ligado al voltaje empleado y la energía detectada. Es importante tener en cuenta los factores que las influyen y como se obtienen diversos los mapas paramétricos para poder realizar una adecuada interpretación de su significado.

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. So A, Nicolaou S. Spectral computed tomography: Fundamental principles and recent developments. *Korea J Radiol.* 2021; 22(1): 86-96. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0144>
2. Hounsfield GN. Computed medical imaging: Nobel lecture, December 8, 1979. *J Comput Assist Tomo.* 1980; 4(5): 665-674. <https://doi.org/10.1097/00004728-198010000-00017>.

3. Hubbell J, Seltzer S. Substances of dosimetric interest. Tables of X-Ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z = 1 to 92 and 48 additional. 1995 <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html>, [online], <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html> (Accessed July 5, 2023)
4. McCollough CH, Boedeker K, Cody D et al. Principles and applications of multienergy CT: Report of AAPM Task Group 291. *Med Phys.* 2020; 47(7): e881-e912. <https://doi.org/10.1002/mp.14157>
5. Rodríguez-Plata IT, Medina-Escobedo M, Basulto-Martínez M et al. Implementation of a technique based on Hounsfield units and Hounsfield density to determine kidney stone composition. *Tomography.* 2021; 7(4): 606-613. <https://doi.org/10.3390/tomography7040051>
6. Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield units as a predictive factor for the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy and stone composition. *Urolithiasis.* 2015; 43(1): 69-75. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0712-x>
7. Jawahar A, González B, Balasubramanian N, Adams W, Goldberg A. Comparison of computed tomography hepatic steatosis criteria for identification of abnormal liver function and clinical risk factors, in incidentally noted fatty liver. *Eur J Gastroen Hepat.* 2020; 32(2): 216-221. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001502>
8. Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Hofland LJ, Feelders RA. How to differentiate benign from malignant adrenocortical tumors? *Cancers.* 2021; 13(17): 4383. <https://doi.org/10.3390/cancers13174383>
9. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K et al. High pericoronary adipose tissue attenuation on computed tomography angiography predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: post-hoc analysis from a prospective cohort study. *Cardiovasc diabetol.* 2022; 21(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01478-9>
10. Hu P, Yang X, Li Y et al. Predictive effects of admission white blood cell counts and Hounsfield unit values on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022; 212: 107087. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.107087>
11. Mühl-Benninghaus R, Dressler J, Haußmann A, Simgen A, Reith W, Yilmaz U. Utility of Hounsfield unit in the diagnosis of tandem occlusion in acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2021; 42(6): 2391-2396. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04798-4>
12. Jeong H G, Bang J S, Kim B J, Bae H J, Han M K. Hematoma Hounsfield units and expansion of intracerebral hemorrhage: a potential marker of hemostatic clot contraction. *Int J Stroke.* 2021; 16(2): 163-171. <https://doi.org/10.1177/1747493019895703>
13. Erdogan A, Sambel M, Caglayan V, Avci, S. Importance of the Hounsfield unit value measured by computed tomography in the differentiation of hydronephrosis and pyonephrosis. *Cureus.* 2020; 12(11): e11675. <https://doi.org/10.7759/cureus.11675>
14. Zhang LX, Xiang JJ, Wei PY, Ding JW, Luo DC, Peng ZY, Han ZJ. Diagnostic value of computed tomography (CT) histogram analysis in thyroid benign solitary coarse calcification nodules. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2018; 19(3): 211-217. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700119>
15. Yang HH, Lv YL, Fan XH, Ai ZY, Xu XC, Ye B, Hu DZ. Factors distinguishing invasive from pre-invasive adenocarcinoma presenting as pure ground glass pulmonary nodules. *Radiat Oncol.* 2020; 15(1): 186. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01628-x>
16. Banchhor SK, Londhe ND, Araki T, Saba L, Radeva P, Khanna NN, Suri JS. Calcium detection, its quantification, and grayscale morphology-based risk stratification using machine learning in multimodality big data coronary and carotid scans: a review. *Comput Biol Med.* 2018; 101: 184-198. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.08.017>
17. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: Why, how and when. *J Thorac Dis.* 2017; 9(9): 3319-3345. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.17>
18. Buenger F, Sakr Y, Eckardt N, Senft C, Schwarz F. Correlation of quantitative computed tomography derived bone density values with Hounsfield units of a contrast medium computed tomography in 98 thoraco-lumbar vertebral bodies. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022; 142(11): 3335-3340. <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04184-5>
19. Lund EA, Samtani R, Winston M et al. Association of Perioperative Computed Tomography Hounsfield Units and Failure of Femoral Neck Fracture Fixation. *J Orthop Trauma.* 2020; 34(12): 632-638. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001843>
20. Molwitz I, Campbell GM, Yamamura J et al. Fat quantification in dual-layer detector spectral computed tomography: Experimental development and first in-patient validation. *Invest Radiol.* 2022; 57(7): 463-469. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000858>
21. Bolus D, Morgan D, Berland L. Effective use of the Hounsfield unit in the age of variable energy CT. *Abdom Radiol.* 2017; 42(3): 766-771. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1052-4>
22. Grajo JR, Sahani DV. Dual-energy CT of the abdomen and pelvis: Radiation dose considerations. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15(8): 1128-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.08.012>
23. Takane Y, Sato K, Kageyama R, Takano H, Kayano S. Accuracy of virtual non-contrast images with different algorithms in dual-energy computed tomography. *Radiol Phys Technol.* 2022; 15(3): 234-244. <https://doi.org/10.1007/s12194-022-00668-0>
24. Mahmoudi S, Bernatz S, Althoff FC et al. Dual-energy CT based material decomposition to differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol.* 2022; 156: 110556.

25. Rajiah P, Sundaram M, Subhas N. Dual-Energy CT in musculoskeletal imaging: ¿What is the role beyond gout? *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213(3): 493-505. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21095>
26. Gibney B, Redmond CE, Byrne D, Mathur S, Murray N. A review of the applications of dual-energy CT in acute neuroimaging. *Can Assoc Radiol J.* 2020; 71(3): 253-265. <https://doi.org/10.1177/0846537120904347>
27. Lombardo F, Bonatti M, Zamboni GA et al. Uric acid versus non-uric acid renal stones: In vivo differentiation with spectral CT. *Clin Radiol.* 2017; 72(6): 490-496. doi: 10.1016/j.crad.2017.01.018.
28. Nourian A, Ghiraldi E, Friedlander JI. Dual-energy CT for urinary stone evaluation. *Curr Urol Rep.* 2020; 22: 1. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-01019-5>
29. Basso L, Baldi D, Mannelli L, Cavaliere C, Salvatore M, Brancato V. Investigating dual-energy CT post-contrast phases for liver iron quantification: a preliminary study. *Dose Response.* 2021; 19(2): 15593258211011359. doi: 10.1177/15593258211011359
30. Sato Y, Ishiyama M, Nakano S, Nakao M, Mun M, Ninomiya H, Terauchi T, Oikado K. Ringlike peripheral increased iodine concentration for the differentiation of primary lung cancer and pulmonary metastases on contrast-enhanced dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2023; 220(6): 828-837. doi: 10.2214/AJR.22.28654.
31. Kikano EG, Rajdev M, Salem KZ, Laukamp K, Felice CD, Gilkeson RC, Gupta A. Utility of iodine density perfusion maps from dual-energy spectral detector CT in evaluating cardiothoracic conditions: a primer for the radiologist. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 214(4): 775-785. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21818>

Si desea citar nuestro artículo:

Armiñana A, Montón-Gómez C, Puig-Chilet A, Infante-Fuenzalida T, Fontenla-Martínez C, Torres-Espallardó I, Martí-Bonmatí L. Tomografía Computarizada Espectral y unidades Hounsfield: bases para una correcta interpretación. *An RANM.* 2023;140(02): 101–113. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev01

ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR

ASPIRIN IN CARDIOVASCULAR PRIMARY PREVENTION

José Ramón de Berrazueta Fernández¹

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

Palabras clave:

Aspirina;
Acido Acetilsalicílico;
Prevención Primaria
Cardiovascular;
Cardiopatía isquémica;
Accidente
Cerebrovascular
Agudo;
Riesgo Hemorrágico.

Keywords:

Aspirin;
Acetylsalicylic acid;
Cardiovascular
Primary Prevention;
Ischemic heart
disease;
Acute
Cerebrovascular
Accident;
Hemorrhagic Risk.

Resumen

La corteza y hojas de sauce han sido empleadas desde hace milenios por su efecto analgésico y antiinflamatorio. De ellas se sintetizó la Aspirina a finales del S XIX. A partir de los años 70 del siglo XX, conocemos bien su mecanismo de acción. A través del bloqueo que ejerce sobre la síntesis de las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico, tanto en el endotelio vascular como en las plaquetas. Entendemos el mecanismo de acción sobre la formación del trombo plaquetario y conocemos por múltiples ensayos clínicos cuales son sus indicaciones en la prevención primaria y secundaria de las complicaciones de la enfermedad cardiovascular. Con una indicación precisa en la prevención secundaria en los pacientes que han padecido un accidente coronario o cerebro vascular isquémico, pero con datos más controvertidos en el caso de la prevención primaria, que es el motivo de esta revisión actualizada de la acción de la Aspirina. En estos casos, la decisión de iniciar el tratamiento debe compartirse entre el médico y el paciente, y deben usarse tablas de riesgo y calculadoras para ayudar a determinar el nivel de riesgo cardiovascular y el de sangrado.

Abstract

Willow bark and leaves have been used for thousands of years for their analgesic and anti-inflammatory effect, and Aspirin was synthesized from them at the end of the 19th century. From the 70s of the 20th century, we know its mechanisms of action well. Through the blockade it exerts on the synthesis of prostaglandins derived from arachidonic acid, both in the vascular endothelium and in platelets. We understand the mechanism of action on the formation of platelet thrombus and we know from multiple clinical trials which are its indications in the prevention of complications of cardiovascular disease. With a precise indication in secondary prevention in patients who have suffered a coronary or ischemic stroke, but with more controversial data in the case of primary prevention, which is the reason for this updated review of the action of Aspirin. In these cases, the decision to start treatment should be shared between the clinician and the patient, and risk tables and calculators should be used to help determine the level of CVD and bleeding risk.

ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico
AAS: ácido acetilsalicílico
ACVA: accidente cerebrovascular agudo
AIT : Accidente isquémico transitorio
CI: Cardiopatía Isquémica
COX : Ciclooxygenasa
CV: Cardiovascular
DM : diabetes mellitus
EA: Enfermedad arteriosclerosis
ECV: Enfermedad Cardiovascular

FRCV Factor de Riesgo Cardiovascular
HGI: Hemorragia Gastro intestinal
IM: infarto de miocardio
ITB: índice tobillo-brazo
LOX: Lipooxygenasa
NS: No significativo.
PHS: Physicians' Health Study
PA: presión arterial
PGI2: prostaciclina
PrPr: prevención primaria
TXA2: tromboxano A2

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: joseamon@berrazueta.com

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace 4000 años distintas civilizaciones han empleado la corteza y hojas de sauce por su efecto analgésico y antiinflamatorio. En el siglo XVII se comenzó a emplear el extracto de corteza de sauce como antipirético y durante todo el XIX se desarrollan los análisis químicos que llevan al aislamiento de la sustancia activa cristalizada, salicina. Su acetilación permitió conseguir el ácido acetilsalicílico (AAS) con el que trabajó Félix Hoffmann a finales del S XIX y que en 1899 patentó el laboratorio Bayer con el exitoso nombre de aspirina (1).

2. DESARROLLO CIENTÍFICO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ASPIRINA.

En 1970 se comienza a conocer el mecanismo de acción farmacológico de la aspirina y más de 50 años después, seguimos estudiando sus más interesantes indicaciones, la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV).

En la primera mitad del S XX se identifica en la membrana celular, el ácido araquidónico (AA), ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono y cuatro dobles enlaces, o ácido eicosatetraenoico. Deriva del aminoácido esencial ácido linoleico y por dos vías de oxidación enzimática se transforma en eicosanoides: La vía de la 5-Lipooxigenasa (LOX) da lugar a leucotrienos, con acción antiinflamatoria, y la vía de la Ciclooxygenasa (COX) sintetiza prostaglandinas, las más importantes para el propósito de esta revisión la prostaciclina o prostaglandina I_2 (PGI_2) y el tromboxano A_2 (TXA_2).

En 1970 se comprobó que la aspirina y fármacos similares inhibían las acciones biológicas de las prostaglandinas en la pared vascular (2). En 1971 Moncada y cols publicó que la aspirina y la indometacina inhiben la liberación de prostaglandinas y este mecanismo explica las acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de estos fármacos(3,4). Más tarde Moncada y cols encontraron el enzima plaquetario Tromboxano sintetasa o COX 1, que sintetiza el TXA_2 , un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario(6) y poco después(7) demostraron que la prostaglandina sintetizada en la pared arterial por acción de la COX2, la PGI_2 o prostaciclina (8), además de vasodilatadora, era también un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Postularon la existencia de un equilibrio entre la síntesis de prostaciclina, vasodilatadora y antiagregante y el efecto proagregante y vasoconstrictor del TXA_2 , que contribuyen a mantener la integridad del endotelio vascular, el tono arterial y a explicar el mecanismo de formación de trombos intravasculares en ciertas condiciones patológicas. Ambas prostaglandinas son sensibles al bloqueo de su síntesis por la aspirina.

La aspirina inhibe la COX plaquetaria con dosis más bajas que las precisas para la analgesia, siendo este efecto irreversible, porque las plaquetas al no tener núcleo, no son capaces de sintetizar proteínas, por lo que la inhibición solo puede realizarse en los megacariocitos antes de que se incorporen a la circulación en forma de plaquetas(9). La COX endotelial o COX2 es menos sensible que la COX1 a la acción de la aspirina(10), se necesitan dosis más altas para su inhibición. Las dosis bajas de aspirina inhiben la síntesis de TXA_2 al pasar las plaquetas por la circulación portal, expuestas a mayor concentración de aspirina que en la circulación periférica(11), que no afecta a la producción de PGI_2 . Esto condiciona un comportamiento antiagregante diferente de la aspirina respecto a otras drogas antiinflamatorias. También Moncada y O'Grady(12) demostraron que una dosis única y baja de Aspirina (0,3 g) producía en humanos, un aumento del tiempo de sangría que no conseguían las dosis altas (3,9 g).

El Prof. Pedro Sánchez García en su discurso de laudatio en la recepción del Prof. Moncada como Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina de España señaló: Al margen de su interés estrictamente científico, no debemos dejar de reseñar el profundo impacto que los hallazgos de Salvador Moncada han tenido en la práctica médica. Sirvan como ejemplo, la aceptación universal del efecto antitrombótico de la Aspirina a pequeñas dosis y su valor en la prevención de accidentes cardio y cerebro vasculares(13).

3. APLICACIÓN DE LA ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la primera mitad del S XX, algunos médicos clínicos como el Dr. Lawrence Craven, basados en la observación, recomendaron el empleo de la aspirina(14) indicando que podía tener propiedades antitrombóticas beneficiosas para prevenir el infarto de miocardio.

4. ASPIRINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

En los años 80 del S XX, se conocía que los pacientes que habían padecido complicaciones CV, como IAM o accidente cerebro vascular agudo (ACVA) isquémico, tienen un elevado riesgo de presentar una nueva complicación CV, y la terapia con aspirina podría servir para prevenir nuevas complicaciones CV.

El primer estudio en el que se demostró esta eficacia fue el ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*) (15). Incluyeron 17.187 pacientes en las primeras 24 horas de sospecha de IAM, y tras aleatorizar a: (i) estreptoquinasa intravenosa; (ii) aspirina 160 mg; (iii) ambas pautas simultáneas; o (iv) ninguno de estos tratamientos. Se encontró

que estreptoquinasa sola y la aspirina sola redujeron la mortalidad CV a las 5 semanas. Un (9,4%) con aspirina frente a (11,8%) con placebo (2 P< 0,00001).

La combinación de estreptoquinasa más aspirina (8,0% de fallecimientos) fue significativamente mejor (2 P < 0,0001) que cualquiera de los fármacos por separado o sin tratamiento (13,2% de fallecidos).

La aspirina redujo significativamente el reinfarto (1,0% frente al 2,0%) y los ACVA no mortales (0,3% frente al 0,6%), y no aumentó la hemorragia cerebral o hemorragia gastro intestinal (HGI) que requiriera transfusión.

Como conclusión, el tratamiento con aspirina reduce el reinfarto no fatal, los ACVA, la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas, lo que indica que **la Aspirina es eficaz en prevención secundaria de complicaciones CV** (Figura 1).

La **mortalidad total fue un 10% menor** en el grupo aspirina que en el control, diferencia **no estadísticamente significativa** y ocurría por patologías que no fueron IM ni ACVAS.

Si redujo la incidencia de IM y ACVA no mortal.

Por tanto el estudio **no demostró que la aspirina produjera beneficios absolutos en población sana**. El beneficio podría producirse si el riesgo trombótico de los pacientes fuera elevado. Para lo que se siguieron realizando numerosos estudios posteriores

5.2. El segundo estudio en estos últimos treinta años en PrPr fue el Physicians' Health Study (PHS) que ha producido más de 400 informes científicos(17,18).

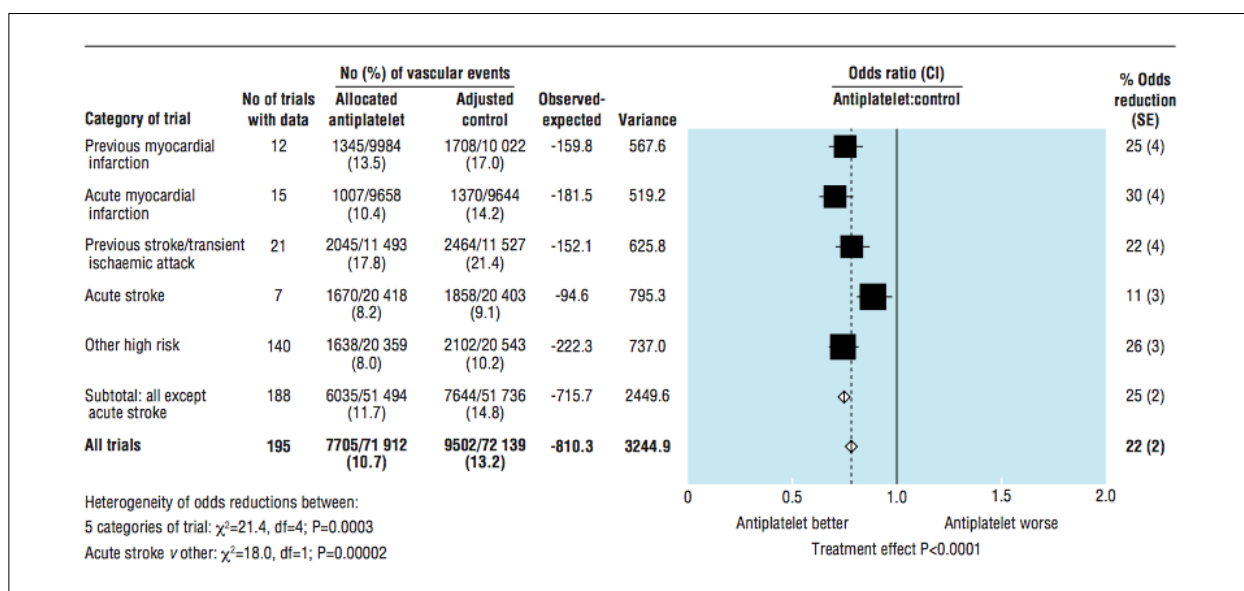


Figura 1. Efectos proporcionales de la terapia antiplaquetaria sobre eventos vasculares de alto riesgo (IM, ACVA, o muerte CV). La razón estratificada en cinco grupos de tratamiento respecto a grupos control (cuadrado negro) con su intervalo de confianza del 99% (línea horizontal). El rombo abierto representa el resultados de todos los ensayos del metanálisis (y el intervalo de confianza del 95 %). Tomado de cita 27.

5. ENSAYOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA CON ASPIRINA

Ese año 1988 comenzaron los **ensayos en prevención primaria (PrPr)** con Aspirina que siempre ha demostrado un efecto favorable en prevención secundaria.

5.1. El British Male Doctors de 1988 estudió el efecto de 500 mg/día de aspirina en 5139 médicos varones aparentemente sanos, para ver si reducía la incidencia y mortalidad por ACVA, infarto de miocardio (IM) u otras complicaciones CV(16).

En 1981, el equipo del PHS envió 261.248 cartas de invitación a todos los médicos varones entre 40 y 84 años de la Asociación Médica Estadounidense. Al final solo entraron en el estudio 22.071 y se asignaron aleatoriamente para recibir aspirina activa y betacaroteno activo (n=5517), aspirina activa y betacaroteno placebo (n=5520), aspirina placebo y betacaroteno activo (n=5519). La dosis de aspirina fue de 325 mg en días alternos.

Tras un seguimiento medio de 60,2 meses hubo una reducción del 44% en el riesgo de IM (P<0,00001) en el grupo de aspirina frente al placebo. Hubo un ligero aumento no significativo (P=0,06) de ACVA en los que tomaron aspirina. Análisis posteriores

mostraron que la reducción en el riesgo de IM ocurrió solo en los mayores de 50 años. **En definitiva la aspirina mostró una reducción muy significativa en el riesgo de IM, pero no de ACVA y muertes CV totales** quizá por el bajo número de médicos que entraron en el ensayo.

5.3. El Thrombosis Prevention Trial (1988).

En el Reino Unido reclutaron 5499 hombres entre 45 y 69 años con **alto riesgo de cardiopatía isquémica (CI)**(19). Se asignó aleatoriamente warfarina o placebo y aspirina activa o placebo.

La aspirina produjo una reducción del 20 % ($P=0,04$) en todos las complicaciones de CI, casi en su totalidad por una reducción del 32% ($P=0,004$) en complicaciones no fatales.

La aspirina sin warfarina redujo todas las complicaciones de CI un 23 % frente a un 15 % con warfarina. La aspirina sin warfarina redujo las complicaciones no fatales en un 36 % en comparación con un 27 % en su presencia. Sin embargo, el empleo conjunto de warfarina/aspirina no produjo reducción significativa en ninguna de las complicaciones de CI($p=0,67$), CI fatal ($P=0,67$) o CI no fatal ($P=0,64$).

Estos hallazgos indican que **se evitarían cinco complicaciones de CI tratando a 1000 hombres con warfarina y aspirina combinadas durante un año; alrededor de tres episodios con warfarina o aspirina solas, y que la aspirina reduce la CI no fatal**. El aumento de sangrado, desde Ictus hemorrágico a sangrados menores, siempre fueron más con la warfarina, pero no fueron significativos.

5.4. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. La Aspirina en pacientes con Hipertensión.

El estudio HOT(20), investigó el efecto del tratamiento con aspirina en 18790 pacientes hipertensos de 50 a 80 (media 61,5) años y un seguimiento medio de 3,8 años. Se asignaron a un tratamiento con **felodipino** para reducir la TA diastólica por debajo de 90, 85, u 80 mm Hg. 9.399 pacientes se aleatorizaron a 75 mg/día de **aspirina** y 9391 a **placebo**.

La aspirina redujo significativamente las complicaciones CV mayores (con muertes) en un 15 % ($P=0,03$). El beneficio de la aspirina se redujo al 9 % cuando se incluyeron en el análisis los IM silentes. En el grupo de aspirina los IM fueron un 36% menos frecuentes ($P=0,002$). No hubo diferencia en la incidencia de ACVAS entre aspirina o placebo. Hubo 7 hemorragias fatales en el grupo aspirina y 8 en el placebo, y las hemorragias mayores no fatales fueron 129 en aspirina versus 70 en placebo ($P<0,001$).

Las muertes CV y todos los IM fueron prácticamente iguales en los subgrupos de pacientes con diabetes mellitus y cardiopatía isquémica que en la población global HOT.

Las hemorragias mortales (incluidas las cerebrales) fueron igual de frecuentes en los dos grupos. Las hemorragias mayores no mortales y las hemorragias menores fueron más frecuentes en los pacientes con aspirina que en los placebo ($P<0,001$).

En resumen, **la reducción intensa de la presión arterial diastólica (≤ 85 mm Hg) redujo la tasa de complicaciones CV. La aspirina redujo significativamente las principales complicaciones CV, más el IM, sin afectar la incidencia de ACVAs o hemorragias fatales, pero doblaron la tasa de hemorragias mayores no fatales.**

5.5. Dosis Bajas de Aspirina y vitamina E en personas con riesgo cardiovascular. El estudio Primary Prevention Project (PPP)

Este estudio fue realizado en 4495 personas, 2583 mujeres, con edad media **64,4 años**. Seguimiento medio 3,6 años. Los pacientes fueron asignados a aspirina (100 mg); no aspirina y vitamina E (cápsula de 300 mg -tocoferol al día), o sin vitamina E (21).

La aspirina redujo todos los criterios de valoración: muertes CV ($P=0,049$), IM no fatal, ACVA no fatal, AIT, angina de pecho, enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización ($P=0,1$). No hubo diferencias entre los dos grupos en el tipo de ACVA.

Hubo un mayor sangrado gastrointestinal, pero solo uno fatal, lo que supone uno entre 8000 personas-año en tratamiento con aspirina. No hubo exceso de ACVAs hemorrágicos. En conclusión **la aspirina fue beneficiosa para todos los objetivos propuestos.**

5.6. Aspirina a dosis bajas en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en mujeres

Hasta este trabajo de 2005 la mayor parte de los datos de prevención primaria con aspirina eran en varones en los que se produce una reducción de los infartos y poca reducción del ictus isquémico. Este trabajo se diseñó para reproducir los efectos en mujeres sanas. Incluyeron 39.876, de 45 o más años y se aleatorizaron a 100 mg de aspirina o placebo. Se siguieron durante 10 años para comprobar sus efectos CV. En resumen en el grupo con aspirina se produjeron 477 complicaciones CV mayores frente a 522 en el grupo placebo(22)

Esa reducción con aspirina se debió a que las mujeres tuvieron un 17 % de **reducción en el riesgo de ACVA**, frente a las del grupo placebo ($P = 0,04$),

principalmente por reducción del 24 % de ACVA isquémico ($P=0,009$) pero con un aumento no significativo del ACVA hemorrágico ($P=0,31$). No hubo ningún efecto en la incidencia de IM.

En el análisis de subgrupos la aspirina redujo significativamente las complicaciones CV mayores, (ACVA isquémico e IAM) **en las mujeres de 65 o más años** (Figura 2).

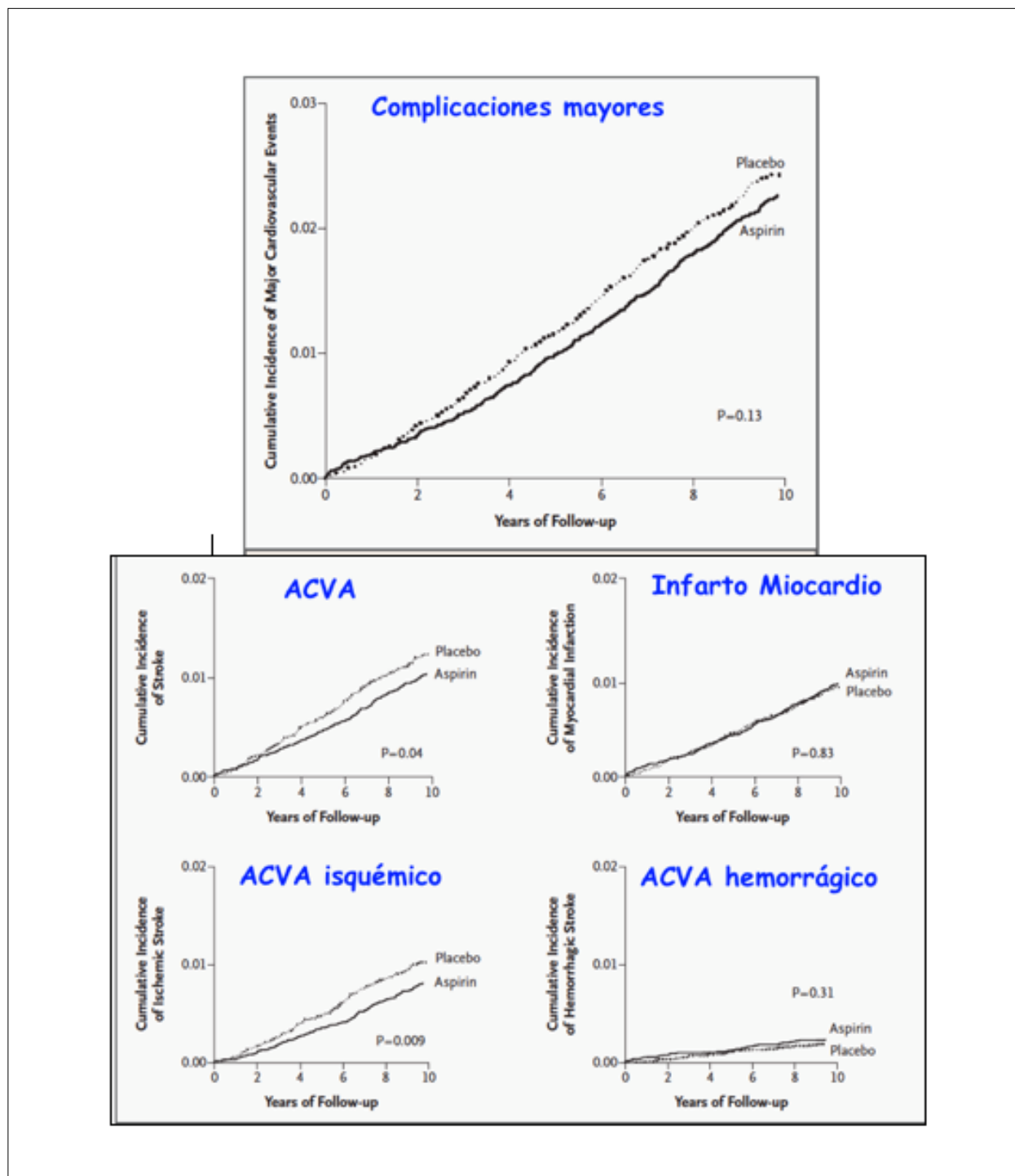


Figura 2. Aspirina en dosis bajas en Prevención Primaria CV en MUJERES (WHS). Hubo una reducción no significativa de complicaciones mayores (con muertes totales y muertes CV) en el grupo con aspirina frente al placebo. El Grupo Aspirina redujo un 17 % frente al placebo los Accidentes Cerebro Vasculares (ACVA), siendo significativa la reducción del ACVA isquémico de un 24% ($P=0,009$) Hubo un aumento del ACVA hemorrágico no significativo. Y no hubo diferencia en la incidencia de infarto de miocardio. Modificado de Fowles et al (25)

En conclusión, en las mujeres, la aspirina redujo el riesgo de ACVA sin afectar el riesgo de IAM o muerte por causas CV.

5.7. Ensayo de prevención de la progresión de la enfermedad arterial y la diabetes (estudio POPADAD).

Este estudio tuvo como objetivo determinar si 100mg de aspirina diaria y un antioxidante compuesto de 9 sustancias diferentes, administrados solos o combinados, son superiores al placebo para **reducir el desarrollo de ECV en pacientes con diabetes mellitus (DM) y enfermedad arterial periférica asintomática.**

Entraron en el ensayo 1276 adultos de 40 o más años con DM tipo 1 o tipo 2 y un índice de presión tobillo-brazo de 0,99 o inferior, pero sin ECV sintomática(23).

En los 6,7 años de seguimiento medio, de 638 complicaciones CV hubo 116 en los grupos con aspirina y 117 de 638 en los grupos sin aspirina (18,2 % frente a 18,3 %). Asimismo ocurrieron 43 muertes por enfermedad coronaria o ACVA en los grupos de aspirina frente a 35 en los grupos sin aspirina (6,7 % frente a 5,5 %). No hubo diferencias en los casos de ictus hemorrágicos entre los grupos. En conclusión **este ensayo no proporciona evidencia para emplear aspirina o antioxidantes para PrPr de complicaciones CV y muertes en población diabética.**

5.8. Aspirina a dosis bajas en la prevención primaria de arteriosclerosis en pacientes con diabetes tipo 2 (estudio JPAD. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes)

Este estudio japonés examinó la eficacia de baja dosis de aspirina en PrPr en pacientes **con DM-2** sin enfermedad arteriosclerosa (EA).(24).

Estudiaron 2567 pacientes, con **DM tipo 2**, sin enfermedad EA. En los 4,37 años de seguimiento se produjeron 154 complicaciones ateroscleróticas, 68, (5,4%) en el grupo aspirina y 86 (6,7 %) en el grupo sin aspirina, (P=0,16, NS). Fueron iguales también el número de ACVAS hemorrágicos, 13 casos, 6 con aspirina y 7 sin aspirina. Los pacientes de más de 65 años del grupo aspirina presentaron 45 complicaciones arteriosclerosas, (6,3%) frente a 59 (9,2%) los controles (P=0,047). En menores de 65 años hubo 23 complicaciones (4,2 %) con aspirina frente a 27 (4,3 %) sin aspirina (P = 0,98). Tampoco hubo diferencias en las **complicaciones hemorrágicas.**

En conclusión **en pacientes diabéticos tipo 2, la aspirina en baja dosis no redujo el riesgo de complicaciones CV en PrPr.**

5.9. Aspirina en aterosclerosis asintomática.

La EA asintomática subclínica se diagnostica por un índice tobillo-brazo (ITB) reducido que asocia aumento del riesgo CV que puede precisar tratamiento preventivo. Hasta este estudio de metaanálisis de Fowkes y cols(25), los estudios disponibles de aspirina para prevención de ECV incluían tres ensayos en pacientes con diabetes y seis en los que los diabéticos eran subgrupos dentro de ensayos más amplios de prevención con aspirina. Ningún ensayo aislado había proporcionado resultados definitivos, por lo que se realizó este metanálisis.

Incluyó 28.980 personas entre **50 a 75 años**. 3350 pacientes presentaron un índice tobillo-brazo (ITB) **reducido**. En sus estudios fueron aleatorizados a aspirina (n=1675) o placebo (n=1675).

El objetivo primario fue: muerte o complicación coronaria no fatal, ACVA o revascularización. No mostró diferencias significativas (Aspirina, 13,7; Placebo, 13,3; P= NS).

Los objetivos secundarios (cualquier complicación CV que apareciera por primera vez, o mortalidad por cualquier causa) ocurrieron en 578 participantes (22,8 eventos por 1000 años-persona en el grupo aspirina vs 22,9 en el grupo placebo). Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa entre grupos (176 vs 186 muertes). Ni hemorragia mayor que requiriera ingreso (34 pacientes con aspirina y 20 con placebo (P= NS).

Por tanto en población sin ECV clínica, pero con un ITB bajo, la aspirina no produjo una reducción significativa de las complicaciones vasculares frente a placebo.

5.5.1 Aspirina en prevención primaria de complicaciones cardiovasculares en diabéticos. Metaanálisis.

Aproximadamente el 5 % de la población de los estudios de PrPr CV son diabéticos, y son escasos los estudios con todos los pacientes diabéticos. Ningún estudio individual había proporcionado resultados concluyentes con diabéticos. Por esta razón se realizan meta análisis, como este de Pignone y cols (26) en el que se analizan los datos de todos los diabéticos de cada estudio, y los tres realizados exclusivamente en diabéticos (JPAD Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes), **POPADAD** (The prevention of progression of arterial disease and diabetes), y **ETDRS**: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study).

En los seis estudios con población general entraron 95000 participantes de los que 4000 eran diabéticos. En los estudios exclusivamente en diabéticos, cada estudio incluyó: El JPAD 2539 pacientes diabéticos, El POPADAD 1276 diabéticos, y El ETDRS 3711 Diabéticos.

En total el metaanálisis incluyó 11526 pacientes diabéticos. En resumen se encontró que la aspirina reducía el riesgo de complicaciones (Enfermedad Coronaria) fatal y no fatal (IAM) el 9%, no estadísticamente significativo. Gran parte de los hallazgos dependían del ensayo ETDRS, sin él la reducción sobre los efectos coronarios fueron más pequeños.

Se encontró también una reducción en el riesgo de ictus del 10% tampoco estadísticamente significativa. Los resultados en la diabetes eran consistentes con los hallazgos del metaanálisis Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (27) y sugieren que **la aspirina en diabéticos produce una modesta reducción en el riesgo de ECV no significativa.**

5.5.2 Más recientemente se ha publicado el estudio ASCEND (Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus)(28) también en **15.480 pacientes diabéticos** seguidos durante **7,4 años**. El grupo aspirina representaba 57,000 persona/año y el grupo placebo. 56,945 personas/año. Fueron varones el 62,6% del grupo aspirina y el 62,5% del placebo. Todos eran DM, y no tenían historia clínica de aterosclerosis.

El objetivo primario consistió en la aparición de complicaciones CV graves (combinación de: IM no fatal, ACVA isquémico no fatal, Accidente isquémico transitorio(AIT), o muerte por cualquier causa vascular, excluyendo hemorragia intracraneal confirmada). En el grupo aspirina se produjeron 658 complicaciones vasculares severas (8,5%) vs 743 (8,6%) en el grupo placebo, ($P = 0.01$, NS), una **reducción del 12% frente al grupo placebo.**

En contraste, se produjeron 314 (4,1%) **Hemorragias mayores gastro intestinales y extracraneales**, en el grupo aspirina, frente a 245 (3,2%) en el grupo Placebo ($P = 0,003$), es decir **la aspirina aumentó un 20% el riesgo de hemorragia grave.**

El empleo de dosis bajas de **aspirina en diabéticos sin ECV previene pocas complicaciones CV graves**, pero provoca **complicaciones hemorrágicas importantes.**

5.10. El Estudio ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)(29) investigó el efecto de la aspirina sobre las complicaciones CV y el sangrado en 19.114 ancianos sanos, de 74 años de edad media, seguidos 4,7 años. 9.525 en el grupo aspirina y 9.589 en el placebo. El 56 % fueron mujeres. El objetivo primario, tasa de ECV, la alcanzaron 10,7/1000 del Grupo aspirina y 11,3 /1000 del Grupo Placebo; $P = 0.01$ ($P = NS$.)

Las hemorragias mayores fueron 8,6/1000 p/año en el grupo aspirina y 6,2/1000 p/año en el placebo ($P < 0.001$) Por tanto **la aspirina a dosis**

bajas en pacientes mayores no redujo el riesgo de ECV y sin embargo aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor (Figura 3).

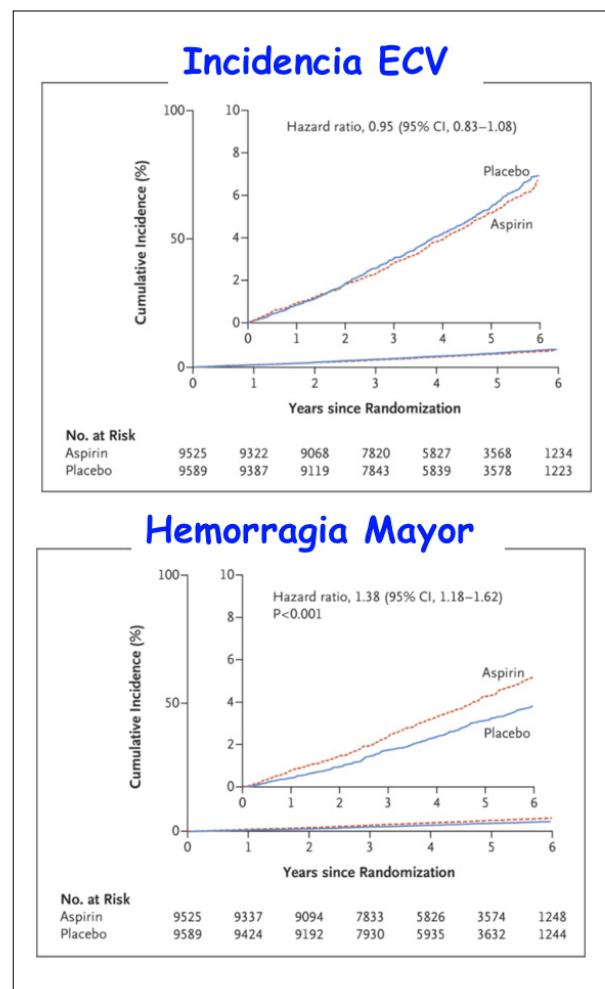


Figura 3. Estudio ASPREE (2018). Aspirina. Complicaciones CV y sangrado en ANCIANOS SANOS.

La aspirina a dosis bajas como prevención primaria en adultos mayores (74 años) produjo un riesgo significativamente mayor de hemorragia mayor y no redujo el riesgo de ECV más que el placebo. Hemorragias G Aspirina 8,6 /1000 pts /año vs G Placebo: 6,2 / 1000 p/año ($P < 0.001$)

Modificado de McNeil et al (29).

5.11. Estudio ARRIVE (A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease).

Valoró la aspirina en pacientes con Riesgo CV Moderado(30). Fueron 12.546 pacientes de más de 55 años los varones y de 60 años las mujeres, que tuvieran al menos un riesgo CV moderado calculado en tablas de riesgo (10 al 20 % en 10 años), seguidos durante 5 años. Se excluían ECV patente, historia de HGI, ingesta de anticoagulantes o diabéticos. El Grupo aspirina incluyó 6270 pacientes y 6276 el Placebo

El objetivo primario lo alcanzaron 269 pacientes (4.29%) en el grupo aspirina y 281 (4.48%) en el grupo placebo. (P= NS). HGI 61 pacientes (0,97%) con aspirina frente a 29 (0,46 %) con placebo (p=0.0007).

La incidencia global de eventos relacionados con el tratamiento fue baja (n=1050 [16,75 %] frente a n=850 [13,54 %] en el grupo de placebo; p<0,0001).

Hubo 321 muertes (n=160 [2,55 %] grupo aspirina frente a n=161 [2,57 %] en el grupo de placebo) (Figura 4).

La tasa de complicaciones fue mucho más baja de lo esperado, probablemente por el mejor manejo actual del riesgo CV. **Por lo que este estudio es más representativo de una población de bajo riesgo y no con riesgo moderado.**

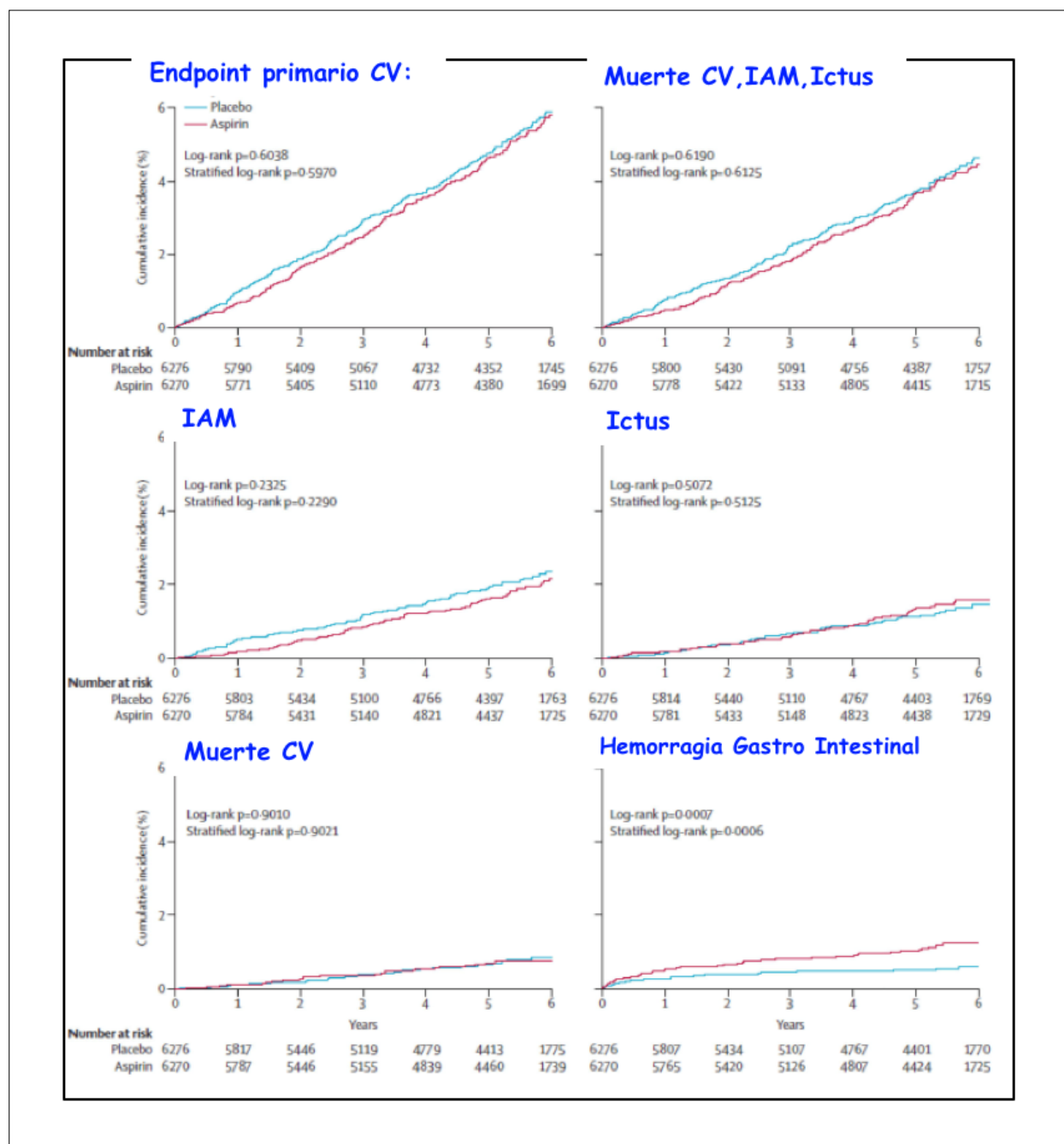


Figura 4. Estudio ARRIVE. La Aspirina no reduce el riesgo CV en pacientes con Riesgo CV Moderado. (2018). En este grupo de 12500 pacientes con riesgo CV moderado, La aspirina no redujo el objetivo compuesto primario, siendo iguales el número de muertes en su grupo (n=160) y en el placebo (n= 161) Tampoco hubo diferencia significativa en las complicaciones CV graves. Pero hubo un aumento significativo de las Hemorragias Gastro Intestinales graves (G Aspirina: 61 pts (0,97%) vs G Placebo: 29 (0,46 %) (p=0.0007). Modificado de Gaziano et al (30)

5.12. Diferencia de género

Numerosos estudios en los últimos 40 años han demostrado que la Aspirina en dosis bajas es eficaz en la prevención secundaria de la ECV tanto en hombres como en mujeres.

En PrPr, la aspirina en dosis bajas, que se valoró en 11 ensayos (N = 134.470 [63% mujeres]) no se asoció a reducción de la mortalidad por ECV o mortalidad por cualquier causa. Sin embargo redujo las complicaciones mayores de ECV (IAM e ictus no mortal y mortalidad por ECV)(31)

No hubo diferencias significativas por género, en los efectos del tratamiento para el objetivo principal de mortalidad por todas las causas, IAM o Ictus, por lo que no hubo evidencia para apoyar pautas diferentes de tratamiento por género.

Prácticamente la mitad de los datos utilizados para las mujeres (46%) procedían del primer gran estudio en mujeres, Women's Health Study (39.876 mujeres) que comprobó que reduce el riesgo de ACVA total y de ACVA isquémico, de forma similar en todos los grupos de edad.

Las mujeres de 65 o más años experimentaron también reducciones en el objetivo principal de ECV (IAM mortal y no mortal, ACVA mortal y no mortal, y mortalidad por ECV), mientras que las mujeres más jóvenes (< 64 años) no conseguían estas resultados.

En todos los estudios aparece un aumento relevante del riesgo de sangrado grave, en todas las edades siendo este riesgo mayor en los varones(32) el riesgo absoluto de sangrado aumenta con la edad y en los varones, especialmente después de los 60 años.

6. POR TODO LO EXPUESTO, SE HAN MODIFICADO LAS GUÍAS CLÍNICAS DE INDICACIÓN DE ASPIRINA EN PRPR CV, DE LAS DISTINTAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS. EN TÉRMINOS GENERALES NO DEBEN DIFERIR LAS INDICACIONES POR GÉNERO PERO DEBE VALORARSE INDIVIDUALMENTE EL BENEFICIO Y EL RIESGO DE SANGRADO, Y TENER EN CUENTA LA PREFERENCIA INFORMADA DEL PACIENTE.

6.1. El American College of Cardiology y la American Heart Association(33) en la guía de PrPr de ECV de 2019 desaconsejan el empleo rutinario de aspirina en adultos de más de 70 años o en cualquier edad con un riesgo alto de sangrado.

La aspirina en dosis bajas puede considerarse para pacientes de 40 a 70 años y los que tengan un riesgo alto (más de 10%) de ECV a 10 años.

6.2. La Sociedad Europea de Cardiología en 2021 desaconseja la aspirina para los mayores de 70 años o con riesgo bajo/moderado de ECV(34)

6.3. La American Diabetes Association 2022 recomienda aspirina en dosis bajas en diabéticos de 50 o más años con riesgo CV elevado (1 factor de riesgo CV mayor). El riesgo parece superior al beneficio en mayores de 70 años(35).

6.4. Sólo la American Heart Association de 2011 hace recomendaciones para la PrPr CV en mujeres(36).

Recomiendan el aspirina en mujeres diabéticas sin enfermedad CV conocida (75–325 mg). Sugieren que la aspirina en dosis bajas puede ser útil en mujeres mayores de 65 años si la PA se controla cuidadosamente y el riesgo de ictus isquémico o IAM es mayor que el de HGI o de ACVA hemorrágico, mientras que en mujeres menores de 65 años sin ECV, la dosis baja puede ser razonable para prevenir el ictus isquémico.

Fuera de esta indicación ninguna otra de las guías hizo recomendaciones específicas por género.

6.5. Finalmente, el US Preventive Services Task Force. en 2021(37), indica dosis bajas de aspirina para la PrPr en adultos de 40 a 59 años con un 10% o más riesgo de ECV a 10 años.

Es probable el beneficio en personas sin riesgo mayor de sangrado y dispuestas a tomar aspirina en dosis bajas todos los días.

7. EPÍLOGO

Todos las recomendaciones resaltan la necesidad de que la decisión de iniciar el tratamiento debe ser compartida entre el clínico y el paciente y aconsejan el empleo de las tablas y calculadoras de riesgo para ayudar a conocer el nivel de riesgo de ECV y de sangrado.

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. Tsoucalasi G, Karamanoui M, Androutsosi G. Traveling through time with aspirin, a healing companion. *Eur J Inflammation*. 2011; 9: 13-16.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971; 231(25): 230-235.
3. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the splen. *Nat New Biol*. 1971; 231(25): 237-239.
4. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol*. 1973; 49: 86-97.
5. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975; 72(8): 2994-2998.
6. Needleman P, Moncada S, Bunting S, Vane JR, Hamberg M, Samuelson B. Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A2 from prostaglandin endoperoxides. *Nature*. 1976; 261: 558-560.
7. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976; 263(5579): 663-665. doi: 10.1038/263663a0.
8. Whittaker N, Bunting S, Salmon J et al. The chemical structure of prostaglandin X (prostaglandin). *Prostaglandins*. 1976; 126: 915-928. doi: 10.1016/0090-6980(76)90126-x.
9. Burch JW, Stanford N, Majerus PhW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*. 1978; 61: 314-319.
10. Baenziger NL, Dillender MJ, Majerus PhW. Cultured human skin fibroblasts and arterial cells produce a labile platelet-inhibitory prostaglandin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1977; 78(1): 294-301. doi: 10.1016/0006-291x(77)91253-0.
11. Pedersen AK, Garret A, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin- presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1206-1211. doi: 10.1056/NEJM198411083111902.
12. O'Grady J, Moncada S. Aspirin: a paradoxical effect on bleeding time. *Lancet*. 1978; 312(8093): 780. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92661-2.
13. Moncada S. Aventuras en farmacología: Veinte años de casualidad y diseño: Discurso de ingreso como Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina. Laudatio por Pedro Sánchez García. *An R Acad Nac Med*. 1994; 111: 853-910.
14. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J*. 2007; 34(2): 179-186.
15. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2(8607): 349-360.
16. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296: 313-316.
17. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 321(3): 129-135.
18. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 321(3): 129-135.
19. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998; 351(9098): 233-241.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351(9118): 1755-1762.
21. De Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*. 2001; 357(9250): 89-95.
22. Ridker PM, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352(13): 1293-1304.
23. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: a1840.
24. Ogawa H, Makayama M, Morimoto T et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300(18): 2134-2141.
25. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303(9): 841-848.

26. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121(24): 2694-2701.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849-1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
28. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1529-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988
29. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819
30. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 ; 392(10152): 1036-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
31. Shufelt Ch L, Mora S, Manson JE. Aspirin for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2022; 328(7): 672-673. doi: 10.1001/jama.2022.11951.
32. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer. *JAMA*. 2022; 327(16): 1585-1597.
33. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11): e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
34. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-3337.
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2021; 45(suppl 1): S144-S174.
36. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12): 1404-1423.
37. US Preventive Services Task Force. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022; 327(16): 1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983

Si desea citar nuestro artículo:

Berrazueta Fernández JR. Aspirina en Prevención Primaria Cardiovascular. An RANM. 2023;140(02): 114–124. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev02

REVISIÓN

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

PRIMARY PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Alberto Ortiz^{1,2,3}; Maria Dolores Sánchez-Niño^{1,2,4,5}

1. Servicio de Nefrología and Hipertensión, IIS-Fundacion Jimenez Diaz UAM, Madrid, España.

2. RICORS2040; Madrid, España.

3. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

4. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

5. Foro Teófilo Hernando de Jóvenes Investigadores, Madrid, España

Palabras clave:Enfermedad renal crónica;
Carga de enfermedad;
Prevención;
Tratamiento;
Mortalidad;
Inhibidores de SGLT2.**Keywords:**Chronic kidney disease;
Disease burden;
Prevention;
Treatment;
Mortality;
SGLT2 inhibitors.**Resumen**

Hay 850 millones de personas en el mundo con enfermedad renal crónica (ERC), una de las causas globales de muerte de más rápido crecimiento que fue el factor de riesgo más importante para COVID-19 letal. La esperanza de vida restante de las personas con ERC en terapia de reemplazo renal es hasta 40 años menor que en la población general. Si bien los estilos de vida saludables y el control de factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión pueden contribuir a proteger del desarrollo de ERC, la carga global de ERC sigue aumentando. A pesar de estos malos resultados, ensayos clínicos recientes indican que hay que desarrollar el concepto de prevención primaria de la ERC. En análisis post-hoc de al menos dos ensayos clínicos, los inhibidores de SGLT2 previnieron el desarrollo de ERC en personas sin ERC previa, pero con alto riesgo de ERC. Proponemos una definición de trabajo de prevención primaria de la ERC con el objetivo de conservar la salud renal, que debe incluir la población diana (quién), el momento (cuándo) y la intervención (qué).

Abstract

There are 850 million people in the world with chronic kidney disease (CKD), one of the fastest growing global causes of death that was the most important risk factor for fatal COVID-19. The remaining life expectancy of people with CKD on renal replacement therapy is up to 40 years less than in the general population. While healthy lifestyles and control of risk factors such as diabetes and hypertension can help protect against the development of CKD, the global burden of CKD continues to increase. Despite these poor results, recent clinical trials indicate that the concept of primary prevention of CKD must be developed. In post-hoc analyses of at least two clinical trials, SGLT2 inhibitors prevented the development of CKD in people without prior CKD but at high risk for CKD. We propose a working definition of primary prevention of CKD with the aim of preserving renal health, which should include the target population (who), the moment (when) and the intervention (what).

LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La ERC se define como anomalías de la estructura o función renal, presentes durante más de 3 meses, con implicaciones negativas para la salud [1]. Las anomalías que definen la ERC incluyen una tasa de filtración glomerular (FGe) por debajo de 60 mL/min/1.73 m² o evidencia de daño renal como albuminuria [tasa de excreción de albúmina ≥ 30 mg/24 h; cociente de albúmina y creatinina en orina (CACo) ≥ 30 mg/g] o anomalías en el sedimento urinario o en electrolitos u otras anomalías debidas a trastornos tubulares o anomalías detectadas por histología o anomalías estructurales detectadas por imágenes o antecede-

ntes de trasplante renal. Si bien varios criterios pueden diagnosticar la ERC de forma independiente, los riesgos para la salud asociados con la ERC se evalúan combinando los valores de FGe y CACo (**Figura 1**)¹⁻³, ya que ambas variables predicen independientemente el riesgo de progresión de la ERC, lesión renal aguda y muerte cardiovascular. y, sobre todo, la muerte por cualquier causa¹. Por lo tanto, conceptualmente, un diagnóstico de ERC identifica a las personas con un riesgo aproximadamente de 2 a 7 veces mayor de muerte prematura en comparación con las personas sin ERC. Combinando FGe y CACo, la organización KDIGO, que es la principal fuente internacional de guías clínicas en Nefrología, identifica cuatro categorías de riesgo: bajo riesgo (sin ERC, si no

Autor para la correspondencia

Alberto Ortiz

IIS-Fundacion Jiménez Díaz

Av Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: aortiz@fjd.es

Categorías de riesgo KDIGO						Gravedad de ERC			Clase de riesgo de ECV ESC 2021		
Bajo riesgo						No ERC*					
ERC con riesgo levemente aumentado						ERC leve					
ERC con riesgo moderadamente aumentado						ERC moderada			Alto riesgo de ECV		
ERC con riesgo gravemente aumentado						ERC grave			Muy alto riesgo de ECV		

A) Epidemiología			Albuminuria (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-299	≥300
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m ²)	G1	>90	55.6%	1.9%	0.4%
	G2	60-89	32.9%	2.2%	0.3%
	G3a	45-59	3.6%	0.8%	0.2%
	G3b	30-44	1.0%	0.4%	0.2%
	G4	15-29	0.2%	0.1%	0.1%
	G5	<15	<0.1%	<0.1%	<0.1%

B) Riesgo de muerte por cualquier causa			Albuminuria (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-299	≥300
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m ²)	G1	>90	1.0-1.5	1.5-2.2	3.1-5.0
	G2	60-89	1.0-1.4	1.7-1.8	2.3-2.7
	G3a	45-59	1.3-1.7	2.2	3.6
	G3b	30-44	1.9-2.3	3.3	4.9
	G4	15-29	3.6-5.3	4.7	6.6
	G5	<15	+++	+++	+++

Figura 1. Categorías de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) definidas por KDIGO en 2012, gravedad de la ERC y categorías de riesgo cardiovascular definidas por la Sociedad Europea de Cardiología en la guía de prevención de la enfermedad cardiovascular de 2021. Las celdas verdes representan personas que no tienen ERC, a menos que haya sido diagnosticada por ecografía, biopsia u otros criterios menos comunes. Las personas sin ERC con un alto riesgo de desarrollarla son las dianas de la prevención primaria de la ERC destinada a prevenir o retrasar su desarrollo. Por el contrario, las personas con ERC son los objetivos de la prevención secundaria de la ERC (tratamiento de la ERC), dirigida a prevenir la progresión de la ERC o el desarrollo de complicaciones cardiovasculares o no cardiovasculares. A) Los números dentro de las celdas representan la prevalencia en la población general. B) Los números dentro de las celdas representan el riesgo relativo de muerte por todas las causas ^{1,2}.

hay otros criterios presentes que diagnostiquen la ERC); riesgo moderadamente aumentado; alto riesgo y muy alto riesgo ¹. Más recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología usó los términos más intuitivos de ERC leve, moderada y grave para referirse a las categorías de riesgo KDIGO definidas por la combinación de valores de FGe y de CACo y equiparó la ERC moderada y grave con un riesgo cardiovascular alto y muy alto, respectivamente ^{2,3}.

La carga global de enfermedad atribuible a la ERC es alta y además está aumentando dramáticamente. Hay 850 millones de personas con ERC en el mundo, se estima que se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo en 2040 y fue el factor de riesgo relativo más fuerte para la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) ⁴⁻⁸. De hecho, una de cada cinco personas con ERC avanzada falleció tras una infección por COVID-19 ⁹. A pesar del tratamiento de la ERC, el riesgo residual de resultados adversos para la salud sigue siendo alto. La esperanza de vida de las personas en terapia de reemplazo renal es consid-

erablemente más corta (hasta 40 años menos para un joven de 20 años en diálisis) que para la población general ^{10,11}.

El coste anual de la ERC en Europa supera los 140 000 millones de euros, un 40 % más que el coste del cáncer y supera al de la diabetes ¹². Además, el impacto ambiental de la terapia de reemplazo renal es insostenible a largo plazo desde el punto de vista del consumo de energía, el consumo de agua y los desechos plásticos ¹³. La mala situación actual y las peores proyecciones de carga de enfermedad exigen novedosos enfoques proactivos para enfrentar la ERC basados en la prevención primordial en la población general y en la prevención primaria en atención primaria, respectivamente, encaminados a preservar la salud renal, en lugar del enfoque reactivo actual que intenta cerrar la puerta después de que el caballo se haya escapado, esto es, trata la ERC solo después de que se haya desarrollado utilizando enfoques terapéuticos que generalmente no restauran la salud renal.

EN LA ERC, A PESAR DEL TRATAMIENTO, HAY UN ELEVADO RIESGO RESIDUAL DE RESULTADOS DE SALUD ADVERSOS

Los tratamientos disponibles para personas con ERC no disminuyen los riesgos para la salud hasta los niveles de referencia para su sexo y edad. Ensayos clínicos recientes de pacientes con ERC diabéticos y no diabéticos han proporcionado información sobre el riesgo residual de los pacientes con ERC tratados con regímenes de última generación, que incluyen inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) además de bloqueo del sistema renina-angiotensina. Estos regímenes mejoran los resultados renales, cardiovasculares y de supervivencia en personas con diabetes y/o ERC y/o insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento convencional de estas afecciones, que ya incluía el bloqueo del sistema renina-angiotensina¹⁴⁻²⁰. Hay información adicional sobre el riesgo residual en personas con ERC y diabetes mellitus tipo 2 de los ensayos que compararon finerenona con placebo²¹. Sin embargo, a pesar de tratamiento óptimo, el pronóstico de la ERC avanzada sigue siendo francamente mejorable. En un ejemplo reciente, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, el riesgo residual de muerte por todas las causas fue 4 veces mayor entre los participantes con ERC grave aleatorizados a empagliflozina que entre los participantes sin ERC aleatorizados a empagliflozina (Figura 2)^{22,23}.

EMPA-REG OUTCOME reclutó a personas con diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, el subgrupo de ERC grave no incluyó pacientes G4-G5 que tienen el mayor riesgo de muerte por todas las causas y, por lo tanto, la mortalidad residual observada en el subgrupo de ERC grave aleatorizado al brazo de intervención podría haber subestimado la mortalidad residual en el mundo real para esta categoría.

PREVENCIÓN PRIMORDIAL Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ERC

El objetivo del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón 2020 fue salud renal para todos en todas partes, desde la prevención hasta la detección y el acceso equitativo a la atención²⁴. La prevención primordial y primaria de la ERC son los únicos enfoques que promueven la salud renal, ya que el tratamiento de la ERC ya establecida no suele restaurar la salud renal (Figura 3). La prevención primordial de la ERC puede definirse como intervenciones en toda la población (independientemente del riesgo de desarrollar ERC) que promueven la salud renal, habitualmente mediante legislación que asegura la calidad del agua y limita la exposición a tóxicos o mediante medidas que

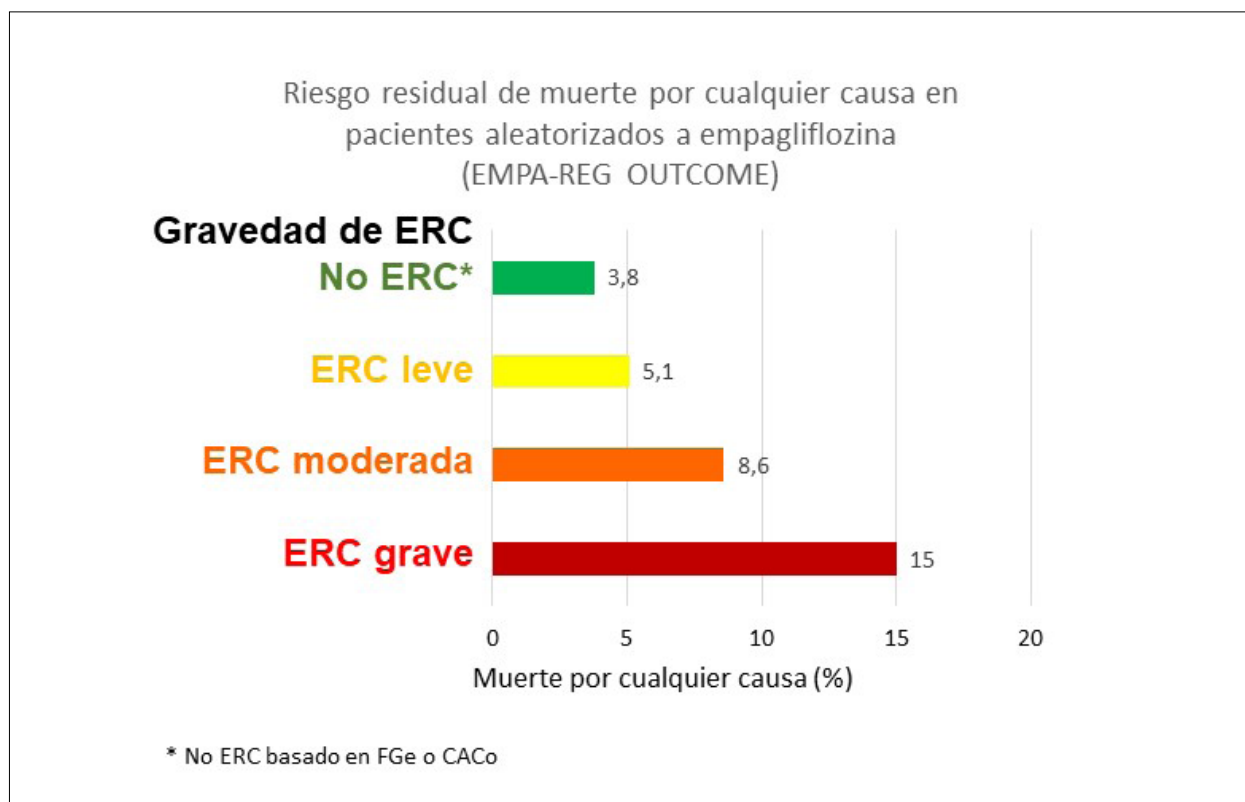


Figura 2. Riesgo residual de muerte por todas las causas según las categorías de riesgo KDIGO en un ensayo clínico contemporáneo de participantes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. Se muestra el riesgo residual de muerte por todas las causas en participantes aleatorizados a empagliflozina en el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME²². El riesgo fue todavía mayor en el brazo de placebo.

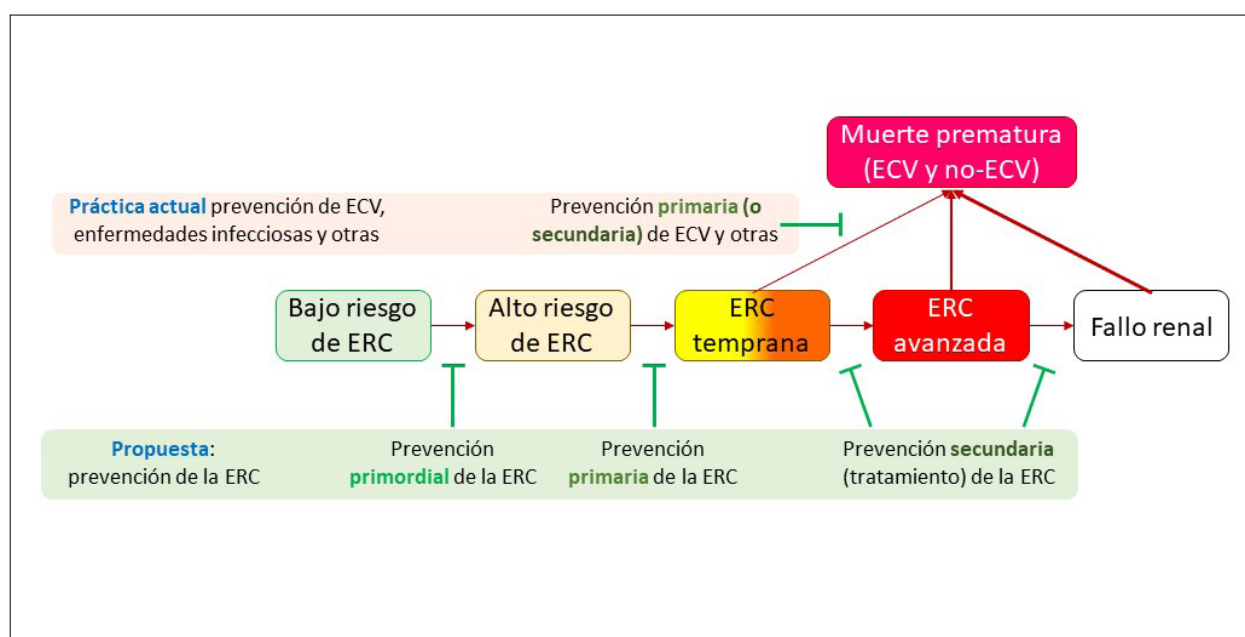


Figura 3. Un enfoque holístico para la prevención de la ERC y sus consecuencias. La prevención primordial tiene como objetivo disminuir el riesgo de desarrollar ERC en la población general, independientemente del riesgo basal de ERC. La prevención primaria de la ERC tiene como objetivo prevenir la ERC mediante modificaciones del estilo de vida y terapia farmacológica en poblaciones previamente identificadas como de alto riesgo de ERC. La prevención secundaria de la ERC trata la ERC para prevenir la progresión de la ERC a una etapa más grave, por ejemplo, a insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo renal. Los conceptos de prevención primordial, primaria y secundaria de la ERC difieren de los conceptos de prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades infecciosas (p. ej., vacunas) y otras. Por lo tanto, un paciente con ERC moderada puede recibir tratamiento para la ERC para prevenir la progresión a la insuficiencia renal (prevención secundaria de la ERC) pero también para prevenir un primer episodio de ECV (prevención primaria de la ECV) o, si el individuo ya tuvo un ictus hace algunos años, la prevención secundaria de la ERC puede combinarse con la prevención secundaria de las ECV para prevenir un nuevo evento de ECV. Si bien algunas intervenciones (p. ej., los inhibidores de SGLT2 y el bloqueo del sistema renina-angiotensina) pueden prevenir tanto la ERC como las ECV, es concebible que, a medida que se comprenda mejor la fisiopatología de la ERC, se diseñen intervenciones que aborden de forma independiente los riesgos renales y cardiovasculares. Por lo tanto, la prevención de la ERC es conceptualmente diferente de la prevención de las ECV, aunque algunas intervenciones pueden ser compartidas por ambos objetivos.

promueven estilos de vida saludables. La prevención primaria de la ERC podría definirse como estilos de vida o intervenciones farmacológicas dirigidas a prevenir o retrasar la aparición de la ERC en personas con alto riesgo de ERC que aún no la tienen. Por el contrario, la prevención secundaria de la ERC se centra en la prevención de la progresión de la ERC en personas que ya la han desarrollado (sería un término equivalente al de tratamiento de la ERC) y puede asociarse con esfuerzos de prevención primaria o secundaria de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares.

El concepto de prevención primaria de la ERC fue planteado en 2009 por un panel de expertos convocado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos²⁵. Sin embargo, el debate sobre la prevención primaria de la ERC se ha centrado en estilos de vida saludables y control de factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión²⁶. Estas medidas, que en su mayor parte son compartidas por la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, hasta ahora no han detenido el aumento progresivo de

la carga de la ERC, sin que sea posible distinguir si la causa es implementación o eficacia subóptimas. Una revisión sistemática y un metanálisis recientes de los factores modificables del estilo de vida para la prevención primaria de la ERC concluyeron que las asociaciones de los factores modificables del estilo de vida con la ERC eran consistentes, pero la evidencia era predominantemente de certeza baja a muy baja²⁶. De hecho, faltan pautas de prevención primaria de la ERC basadas en la dieta debido a la evidencia limitada²⁷. La combinación de abordar el estilo de vida junto con la prescripción de medicamentos dirigidos específicamente a la prevención ha sido una parte integral del éxito del enfoque de prevención primaria en la enfermedad cardiovascular³. En este sentido, ensayos clínicos recientes han demostrado la viabilidad de prescribir medicamentos para prevenir o retrasar la aparición de la ERC en personas de alto riesgo sin ERC de base. De esta forma, el concepto de prevención primaria de la ERC se ha ampliado para incluir el uso de fármacos destinados a prevenir la ERC y no solo al control de otros factores de riesgo cardiometabólico^{22,28}.

FÁRMACOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ERC

Los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular identificaron por primera vez los posibles beneficios cardiovasculares y renales de los inhibidores de SGLT2 en personas con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida²⁹⁻³¹. Esta información condujo a la realización de ensayos que demostraron que los inhibidores de SGLT2 también mejoran los resultados de salud en pacientes con y sin diabetes que tenían ERC o insuficiencia cardíaca, cuando se agregan a la terapia de referencia de última generación para estas afecciones, o incluso en monoterapia para ERC¹⁴⁻¹⁹. En los análisis iniciales post-hoc o preespecificados de ensayos clínicos de seguridad cardiovascular, los participantes con FGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² o CACo < 30 mg/g se beneficiaron de los inhibidores de SGLT2 en términos de resultados renales^{29,31,32}. Sin embargo, ambos subgrupos pueden incluir pacientes con ERC diagnosticada por CACo ≥ 30 mg/g o FGe < 60 mL/min/1,73 m², respectivamente. Más recientemente, un análisis post-hoc evaluó los resultados en diversas categorías de riesgo de KDIGO (que combinan CACo y FGe) y objetivó el beneficio renal en pacientes sin ERC inicial (es decir, con una FGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² y además CACo < 30 mg/g)^{22,33}. Aunque estos pacientes aún pueden tener ERC si cumplen con otros criterios (p. ej., enfermedad renal poliquística autosómica dominante diagnosticada por ecografía), es muy probable que la mayoría estuviera libre de ERC.

Ensayos clínicos de seguridad cardiovascular tanto con empagliflozina como con dapagliflozina sugieren que pueden prevenir o retrasar la aparición de la ERC^{22,33}. En el ensayo EMPA-REG Outcome, los participantes sin ERC inicial se beneficiaron de la empagliflozina en comparación con el placebo. El Hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %) para el resultado de la nefropatía incidente fue de 0,67 (0,47 a 0,94) y para la duplicación de la creatinina sérica, el inicio de la terapia de reemplazo renal o la muerte por enfermedad renal fue de 0,31 (0,16 a 0,63)²². Ambos resultados coincidieron con los del ensayo DECLARE-TIMI 58 que evaluó dapagliflozina frente a placebo en personas con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 60 mL/min³³. En DECLARE-TIMI 58, el HR (IC del 95 %) para un resultado renal compuesto de disminución de la FGe de ≥ 40 % desde el valor inicial a una FGe < 60 mL/min/1,73 m², fallo renal o muerte relacionada con el fallo renal en participantes sin ERC inicial aleatorizados a dapagliflozina fue 0,54 (0,38 a 0,77)³³. Resulta muy interesante que en ambos ensayos los participantes sin ERC tuvieron el riesgo residual más bajo de resultados renales adversos (0,6 % al 0,8 %), que fue de 11 a 12 veces menor que en los pacientes con ERC grave^{22,33}. Por lo tanto, los mejores resultados en términos de salud renal se obtuvieron cuando los inhibidores de SGLT2 se recetaron de una manera que previene la ERC, en lugar de tratarla. Además, la pendiente crónica de la FGe se ralentizó en los

participantes sin ERC inicial para una pendiente crónica con el fármaco que osciló entre una FGe estable y -1,4 mL/min/1,73 m² por año, cerca de la pendiente esperada de la FGe asociada con la edad. En resumen, dos ensayos clínicos grandes contemporáneos (con casi 14.000 participantes sin ERC entre los dos) indican que la prevención primaria de la ERC mediante la prescripción de ciertos medicamentos (p. ej., inhibidores de SGLT2 además del bloqueo del sistema renina angiotensina) es posible y da como resultado un riesgo residual más bajo de progresión de la ERC que tratar la ERC con los mismos medicamentos.

Otros fármacos podrían también prevenir la ERC. Así, los agonistas de receptores de GLP-1 o la twincretina tirzepatide mejoraron el pronóstico renal en pacientes con FGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² y además CACo < 30 mg/g³⁴. Otros fármacos podrían eventualmente ser estudiados para la prevención de la ERC, en base a los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de la ERC, aunque todavía no se han comunicado resultados que evalúen específicamente su impacto sobre participantes que combinan normoalbuminuria y FGe conservado (es decir, > 60 mL/min/1,73 m²)³⁵.

¿CUÁL ES LA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO QUE PODRÍA BENEFICIARSE DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ERC?

Los resultados de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular sugieren que las personas con DM tipo 2 que cumplen los criterios de inclusión, pero que no tienen una ERC inicial, pueden beneficiarse de la prevención primaria de la ERC mediante el uso de inhibidores de SGLT2^{22,33}. Un análisis en profundidad de estos ensayos puede caracterizar mejor las características de los participantes con mayor probabilidad de beneficiarse de una intervención preventiva. Se necesitan estudios que definan otras poblaciones de alto riesgo que pueden beneficiarse de la prevención primaria de la ERC, incluidas las poblaciones no diabéticas. Las puntuaciones clínicas o mixtas junto con biomarcadores derivadas de estudios observacionales o ensayos clínicos pueden ayudar a desarrollar criterios de alto riesgo^{36,37} y pueden incluir variables como edad, antecedentes familiares, antecedentes de prematuridad o fracaso renal agudo, comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, preeclampsia, enfermedades inflamatorias sistémicas), medicamentos, o variables de laboratorio (FGe, CACo u otras). En el futuro, las puntuaciones de riesgo poligénico también pueden definir poblaciones con alto riesgo de ERC que pueden beneficiarse de la prevención primaria de la ERC³⁸. Los análisis coste-beneficio pueden aclarar si los sistemas de salud pública pueden adoptar dicha estrategia preventiva para la ERC. En este sentido, algunos análisis recientes de coste-beneficio de la terapia de primera línea para la diabetes tipo 2 con inhibidores de SGLT2 ya están desactualizados por la rápida evolución de la evidencia³⁹.

ÁMBITO DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ERC

Los candidatos para la prevención primaria de la ERC no estarán, en general, bajo seguimiento nefrológico. El contexto principal de la prevención primaria de la ERC será la atención primaria, siguiendo pautas de caracterización del riesgo e implementación similares a las usadas para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular o de diabetes ^{3,40}. Por ello es necesaria una implicación de las Sociedades Científicas de Atención Primaria desde las etapas tempranas de la discusión del concepto. Por ejemplo, las directrices de la ESC de 2021 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica fueron respaldadas por 13 Sociedades Científicas Europeas, incluida la Organización Mundial de Colegios Nacionales, Academias y Asociaciones Académicas de Médicos Generales/Médicos de Familia (WONCA) Europa, lo que podría facilitar su implementación en Atención Primaria ³. En España, la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) ha liderado un documento sobre la necesidad de implementar la medida de la albuminuria como medida para optimizar la caracterización del riesgo cardiovascular que ha sido apoyado por 15 Sociedades Científicas ⁴¹. La implementación de la medida de la albuminuria en la rutina de la Medicina Preventiva facilitaría también el diagnóstico temprano de la ERC y del riesgo de ERC.

AGENDA DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ERC

Es necesario establecer una agenda de investigación con el objetivo de conservar la salud renal, que debe identificar la población diana (quién), el momento (cuándo) y la intervención (qué), con contribuciones de todas las partes interesadas. A final de año, una conferencia de controversias KDIGO intentará identificar las necesidades de investigación específicas y sentar las bases para el desarrollo, la implementación y la evaluación del desempeño de guías clínicas sobre la prevención primaria de la ERC (<https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-preventing-ckd/#>). La ERC es un problema social y el éxito de los esfuerzos de prevención para promover la salud renal dependerá de la acción coordinada de los profesionales de la salud, las asociaciones de pacientes, los proveedores de atención médica y de los pagadores, además de los financiadores de la investigación y los legisladores para fomentar regulaciones alimentarias saludables, campañas sociales y de detección, entre otros.

AGRADECIMIENTOS

FIS/Fondos FEDER (PI22/00469, PI22/00050, PI21/00251, ERA-PerMed-JTC2022 (SPAREKID AC22/00027), Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE), FRIAT, Comunidad de Madrid en Biomedicina

P2022/BMD-7223, CIFRA_COR-CM. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) RICORS program to RICORS2040 (RD21/0005/0001) funded by European Union – NextGenerationEU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR) and SPACKDc PMP21/00109, FEDER funds. This publication is based upon work from COST Action PERMEDIK CA21165, supported by COST (European Cooperation in Science and Technology). PREVENTCKD Consortium. Project ID: 101101220 Programme: EU4H. DG/Agency: HADEA: 2023-2024

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Colaboración con Advicene, Alexion, Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, GSK, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Mundipharma, Kyowa Kirin, Lilly, Freeline, Idorsia, Chiesi, Otsuka, Novo-Nordisk, Sysmex y Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Director de Catedra UAM-Astrazeneca de enfermedad renal crónica y electrolitos. Acciones en Telara Farma.

BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1): 1-150.
2. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R et al. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant.* 2023; 38(3): 527-531. doi:10.1093/NDT/GFAC257
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 5-115.
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transpl.* 2019; 34: 1803-1805
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018; 392(10159): 2052-2090.
6. Ortiz A, Cozzolino M, Duivenvoorden R et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(1): 87-94.
7. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584: 430-436

8. Clark A, Jit M, Warren-Gash C et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2020; 8: e1003–e1017.
9. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020; 98: 1540-1548.
10. Ortiz A, Roger M, Jiménez VM et al. RISCORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021; 15(3): 372-387.
11. Boenink R, Astley ME, Huijben JA et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2021; 15(3): 452-472.
12. Vanholder R, Annemans L, Bello AK et al. Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney. *Clin Kidney J*. 2021; 14(7): 1719-1730.
13. Vanholder R, Agar J, Braks M et al. The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38(5): 1080-1088. doi: 10.1093/ndt/gfac160. PMID: 35481547.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436-1446.
15. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(2): 117-127.
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451-1461.
17. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1413-1424.
18. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022; 387: 1089-1098.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295-2306.
21. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43(6): 474-484.
22. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1433-1444.
23. <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfad082/7199787>
24. Li PKT, Garcia-Garcia G, Lui SF et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int*. 2020; 97: 226-232.
25. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: Report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: 522-535.
26. Kelly JT, Su G, Zhang L et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 239-253.
27. Paterson EN, Neville CE, Wallace SM et al. Dietary patterns associated with renal impairment in the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing (NICOLA). *Eur J Nutr*. 2021; 60: 4045-4054.
28. Staessen JA, Janssens S, Van de Werf F. Do clinical trial data suggest a role for SGLT2-inhibitors in primary prevention of heart failure and chronic kidney disease? *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2021; 10: 200100. doi:10.1016/J.IJCRP.2021.200100.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347-357.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644-657.
31. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323-334.
32. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 606-617.
33. Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD et al. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: Post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care*. 2022; 45: 2350-2359.
34. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, Ortiz A, Fernández-Fernández B. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022; 16(5):797-808. doi:10.1093/CKJ/SFAC274
35. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38(1): 10-25.
36. Kress S, Bramlage P, Holl RW et al. Validation of a risk prediction model for early chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: Data from the German/Austrian diabetes prospective follow-up registry. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(3):776-784. doi:10.1111/DOM.14925

37. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORTY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(4): 301-312.
38. Khan A, Turchin MC, Patki A et al. Genome-wide polygenic score to predict chronic kidney disease across ancestries. *Nat Med.* 2022; 28(7): 1412-1420.
39. Choi JG, Winn AN, Skandari MR et al. First-line therapy for type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost-effectiveness study. *Ann Intern Med.* 2022; 175(10): 1392-1400.
40. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46(Suppl.1): S41-S48.
41. Ortiz A, Quiroga B, Díez J et al. Artículo especial por el Día Mundial del Riñón: Las sociedades científicas españolas ante la guía ESC 2021 de prevención de la enfermedad vascular: Generalizar la medida de la albuminuria para identificar el riesgo vascular y prevenir la enfermedad vascular. *Nefrología.* 2023; 43(2): 245-250.

Si desea citar nuestro artículo:

Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Prevención primaria de la enfermedad renal crónica. *An RANM.* 2023;140(02): 125-132. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev03

OPINIÓN

¿ESTÁN DESAPARECIENDO LOS MAESTROS?¹

ARE THE TEACHERS DISAPPEARING?

Manuel Díaz-Rubio García¹1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Interna
Catedrático Emérito. Universidad Complutense

“Respetaré a mi maestro de medicina tanto como a los autores de mis días, compartiré con él mis bienes y, si es preciso, atenderé a sus necesidades; consideraré a sus hijos como hermanos y, si desean aprender la medicina, se las enseñaré gratis y sin compromiso. Comunicaré los preceptos, las lecciones orales y el resto de la enseñanza a mis hijos, a los de mi maestro, a los discípulos ligados por un compromiso y un juramento según la ley médica, pero a nadie más.”

“Conservaré a mis maestros el respeto y reconocimiento del que son acreedores” (Convención de Ginebra, 1948). *“Otorgar a mis maestros, colegas y estudiantes el respeto y gratitud que se merecen”* (Declaración de Ginebra, refrendada por la Asociación Médica Mundial, realizó actualizaciones los años (1968, 1983, 1994, 2005, 2006 y 2017).

INTRODUCCIÓN

Desde Hipócrates, el binomio maestro y discípulo ha sido el eje de la generación e irradiación de conocimientos a lo largo de la historia y la buena relación entre ambos una muestra del éxito o fracaso de un proyecto compartido. El respeto y gratitud al maestro se ha mantenido a lo largo de los siglos como uno de los valores fundamentales de todos los médicos. Sin embargo, durante el siglo XX y lo que llevamos del XXI se han producido cambios importantes no solo en nuestra ciencia sino también en la sociedad. Estos cambios, algunos tremendos, han hecho que determinados valores muy arraigados hayan perdido importancia, cuando no desaparecido, en el día a día de nuestras vidas.

Hace unos años (1) en la presentación del libro *Antología biográfica de médicos españoles del siglo XX* en esta Real Academia tratamos de forma especial los cambios que se habían producido en la medicina a lo largo del siglo XX en la que pasamos de una medicina muy simple, basada en la experiencia del médico y expresada en lo que llamé *medicina de escuelas*, a una medicina muy sofisticada y especializada que tenía por guía la *medicina basada en la evidencia*. En esa disertación incidimos en el cuestionamiento por muchos de la figura del maestro en beneficio de la denominación de jefe, líder, o simplemente profesor, según una determinada jerarquía administrativa, investigadora o académica.

Durante muchos años he reflexionado sobre el maestro clínico en el ámbito universitario, actual-

mente extendido a la mayoría de los hospitales españoles. A los maestros, como a cualquier ser humano, se les acaba juzgando por cuanto hicieron y no por las intenciones que en un momento mostraron o por el aplauso de sus colaboradores más cercanos. Ver y estudiar cuanto hicieron a lo largo de su vida da la medida exacta del valor del maestro. De hecho, hay maestros, que lo fueron, a los que nunca se les reconoció en vida, sino tras su fallecimiento, a veces después de mucho tiempo. Por el contrario, a lo largo de la historia, otros fueron calificados en su tiempo de maestros, cuando en realidad no lo fueron. Los más cercanos, cantaban sus excelencias a pesar de apenas tener relación con él, pues dedicaba más tiempo a los intereses personales que a los de sus discípulos. Acertó Cajal (2) llamándoles ilustres fracasados a la vez que estableció diversas clases: *diletantes o contempladores, eruditos o bibliófilos, organófilos, megalófilos, descentrados y teorizantes*.

Hoy, el binomio maestro-discípulo está sufriendo una importante crisis basada en un cuestionamiento por muchos médicos de la figura del maestro, y por tanto de la del discípulo, que en otro tiempo se honraban de haberse formado junto a uno determinado.

Que ello es así, nos lo indica no solo nuestra experiencia vital sino el estudio, análisis y reflexión de la nueva realidad. En efecto, cuando profundizamos en los currículos vitae o autobiografías de muchos médicos que destacaron, observamos en el decurso de las últimas décadas, el paso de un reconocimiento y admiración al maestro, a veces patológico, a una ocultación o menoscabo de la importancia que tuvo en su formación y desarrollo. En estos currículos o autobiografía, a veces autocomplacientes en demasía, no se percibe mérito alguno de la figura de algún maestro y todo son parabienes para uno mismo. ¿Quién o quiénes fueron sus maestros? o ¿a quién o quiénes reconoce como tal? es algo que el interesado no refiere en ningún lugar.

¹ En el texto se utiliza el genérico, entendiéndose que las referencias al maestro y discípulo lo son también para maestra y discípula.

LA IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS

¿Qué ha ocurrido en el último siglo y en las recientes décadas para que lleguemos a esta situación después de tantos siglos de exaltación de la figura del maestro? A nuestro juicio existen una serie de hechos, unos de carácter *general* y otros *específicos*, que han incidido de forma manifiesta en este escenario, rompiendo todos los convencionalismos existentes hasta ese momento.

Entre los *hechos de carácter general* son de destacar los cambios sociales y de todo tipo que se han producido durante el siglo XX, con una especial incidencia en el acceso a la información. Dada la extensión y profundidad de estos cambios no incidiremos sobre ellos. Pero sí dejar constancia de la impronta que dejó la *Segunda Guerra Mundial* que generó un intenso cambio de mentalidad en todos los aspectos. Destacan entre ellos a nuestro juicio, al margen la gran influencia de los Estados Unidos que abarcó a todos los campos, el espectacular desarrollo en la esfera de la ciencia y la tecnología, el inicio de la computación y la informática, la fuerte presencia de los más débiles en la sociedad, así como el papel de la mujer en la nueva realidad mundial. A ellos habría que sumarle, tras el Juicio de Nuremberg la búsqueda de responsables, no solo en la guerra, sino también en muchos órdenes de la vida.

Los modelos europeos de las escuelas médicas con sus maestros sufrieron pronto un menoscabo por la influencia americana, cada vez mayor, que generó dudas y resquemores en las nuevas generaciones. El sentimiento que el modelo de enseñanza y el acceso a las más altas cotas de profesorado quedó cuestionado tras mirar otras formas de trabajar al otro lado del atlántico. Concretamente en España comenzaba en los años 70 a percibirse una manifiesta debilidad del sentir universitario. Europa de alguna forma quedó vieja.

El *Mayo francés* de 1968 abarcó a toda la sociedad y supuso igualmente un sustancial cambio de paradigma social. El mundo sufrió una conmoción y los eslóganes de estudiantes a los que pronto se sumaron los obreros, fueron el inicio de un revulsivo social en todos los sentidos que se extendió por todo el mundo. Algunos de ellos como, “*No a la revolución con corbata*”, “*Seamos realistas, pidamos lo imposible*”, “*Leer menos, vivir más*”, “*La escuela está en la calle*”, “*Asaltar los cielos*”, “*Queremos todo y lo queremos ahora*”, “*Profesores, ustedes nos hacen envejecer*”, “*No le pongas parches, la estructura está podrida*” o “*En los exámenes responda con preguntas*”, hacían prever, tras el éxito de este estallido, que muchas cosas ya no serían igual.

Sin embargo, el debate de rebeldía no estaba solo en la calle sino también en los lugares más insospechados, no quedando al margen la universidad y el mundo de la medicina. La formalidad de la *relación maestro-discípulo* comenzó a sufrir en esas décadas de forma manifiesta, e incluso en los ambientes de carácter filosófico se debaten determinadas posiciones. Es más, se pone en cuestión la responsabilidad del maestro en el comportamiento de

sus discípulos, discutiéndose al menos desde la filosofía moral este hecho, resucitando planteamientos realizados nada menos que en 1889 por Paul Bourget (3) en su famoso libro *Le disciple*.

Reverdecidos viejos prejuicios sobre el maestro y los cambios sociales que se van produciendo en esas décadas se visualizan situaciones y hechos que hasta entonces habían sido anecdóticos, de poca enjundia o enterrados en el silencio. De las críticas no se libran ni los maestros más reverenciados. Muy llamativo y trascendente fue el enfrentamiento dialéctico entre el filósofo Joseph Agassi con su maestro Karl Popper que dejó escrito de forma meticulosa (4) y recogido al pie de la letra por George Steiner (5). En su libro *Lecciones de los maestros* refiere literalmente las impactantes palabras que dejó escritas Joseph Agassi y que, por su prestigio como filósofo científico, supusieron un terremoto que se extendió por universidades y centros de formación, conturbando la relación maestro-discípulo. Dice Agassi de Karl Popper: “*Yo no quería cortar nuestra amistad; quería cortar mi aprendizaje. Conseguí lo contrario. Yo estaba de aprendiz con el filósofo que era mi maestro, en el sentido más anticuado de la palabra. Como mi maestro él me educó; como su aprendiz yo trabajé para él. Fue un intercambio justo; yo estaba muy satisfecho con las cosas tal como era: no pedía más ... Yo mandaba sobre mi destino en el sentido de que estaba allí por decisión propia ... Pero nunca prometí ser una secuela de mi maestro; nunca planteé ocupar su lugar cuando se retirara. Ya sé que en los viejos tiempos el aprendiz tenía que hacer eso y también casarse con la hija del maestro*”. Tremendas palabras que causaron gran impacto y pronto consiguieron adeptos en el extenso universo de los discípulos en todo el mundo. “*La admiración y mucho más la veneración se ha quedado anticuada. Somos adictos a la envidia, a la denigración, a la nivelación por abajo*” señaló George Steiner. Es evidente que los maestros ya estaban por entonces al borde del precipicio.

Junto a lo anterior es de destacar la manifiesta *crisis de valores* que ha invadido en los últimos 20 años nuestra sociedad. El reconocimiento, la admiración, el respeto, el compromiso o el sentido de pertenencia a un grupo de trabajo, entre otros, no son reconocibles en muchas capas de la sociedad y por ende, en los más jóvenes y en el seno de los lugares de formación. Steiner (5) manifiesta “*Yo describiría nuestra época actual como la era de la irreverencia. Las causas de esta fundamental transformación son las de la revolución política, del levantamiento social, del escepticismo obligatorio en las ciencias... Somos adictos a la envidia, a la denigración, a la nivelación por abajo. Nuestros ídolos tienen que exhibir cabeza de barro. Cuando se eleva el incienso lo hace ante atletas, estrellas de pop, los locos del dinero o los reyes del crimen. La celebridad, al saturar nuestra existencia mediática, es lo contrario de la fama. Que millones de personas lleven camisetas con el número del dios del fútbol o luzcan el peinado del cantante de moda es lo contrario del discipulazgo. En correspondencia, la idea del sabio roza lo risible. Hay una conciencia populista e igualitaria, o eso es lo que se hace ver*”. La sociedad ha cambiado profundamente y tiene hondas repercusiones en todos los órdenes de la vida.

ALGUNOS CAMBIOS SIGNIFICATIVOS

A un lado los sucesos sociales de carácter general que han incidido en la caída del maestro existen otros de naturaleza muy específica relacionado con el mundo de la medicina. Hasta mediados del siglo XX el maestro en la universidad lo era todo. Nadie sabía más que él, era una referencia en la práctica de la medicina y su influencia en su campo de conocimiento determinante. Además de una gran preparación disponía, en general, de recursos económicos suficientes para contar con una buena biblioteca e importantes relaciones para poder acceder a lo último en su materia.

Razones para el cambio de paradigma relacionado con la admiración y respeto al maestro existe muchas, variadas y tan solo referiremos algunas que han tenido y tienen gran importancia.

1. *De la mentalidad enciclopédica a la mentalidad sintética.* El cambio originado por el paso de la mentalidad enciclopédica a la mentalidad sintética fue una revolución, no solo en la enseñanza, sino en la adquisición y retención de conocimientos. La idea de saberlo todo dejó paso a saber lo fundamental y lo eminentemente práctico. Esta tendencia iniciada en Estados Unidos acabó, tras la Segunda Guerra Mundial, con la mentalidad de disponer de un gran tratado de medicina. A modo de ejemplo, en el caso de la medicina interna el von Bergmann con más de una decena de tomos, por ejemplo, dio paso al Harrison con tan solo uno o dos tomos.
2. *Disponibilidad de recursos bibliográficos.* La introducción en su día de las fotocopias, índices internacionales, como el *Index Medicus*, *Pub Med*, *Current Contents*, *Excerpta Médica*, *Cochrane*, etc., el acceso a bibliotecas en instituciones cada día mejor dotadas y más adelante la explosión de acceso a la información a través de internet agitó el mundo científico y por supuesto la relación con los de mayor experiencia y por tanto con el maestro. Ya no solo este tenía acceso a determinada información, sino cualquiera podía hacerlo y el discípulo, más joven y con más tiempo, se impregnó de los últimos avances con inusitada rapidez.
3. *Reformas universitarias y sanitarias.* Crear una comunidad intelectual que desemboque en una pléyade de maestros y discípulos es tarea hartó complicada. En España, los cambios continuos y a veces disparatados del acceso al profesorado o la creación de departamentos en ocasiones caprichosa, originaron una pérdida de confianza de las vocaciones docentes, quebrando ese núcleo de futuros maestros. Los vaivenes en los sistemas de acceso a cátedras, desde las clásicas oposiciones a la nada, han destrozado muchas vocaciones y no han permitido incorporar siempre a los mejores. La devaluación del doctorado ha hecho a todos doctor. Hoy hay catedráticos o titulares por oposición, por concurso, habilitados,

acreditados, contratados, etc. Desaparecen las cátedras y se crean departamentos, compuestos no rara vez por médicos de materias diversas, sin nexo común, que acaban convertidos en estructuras administrativas alejadas del debate científico. Las jubilaciones anticipadas originan un daño profundo. Si antes, con sus luces y sus sombras, se miraba a la universidad en la búsqueda de maestros, en la actualidad tal empresa queda huérfana prontamente dando paso a otros sistemas que fomentan además un autodidactismo pernicioso. Algo similar ocurre en los hospitales universitarios con el acceso a las diferentes jefaturas existiendo, no ya un sistema cambiante y a veces sospechoso, sino plagado de denominaciones que crean inseguridades: jefes de servicio o sección vinculados, en propiedad, en funciones, interinos, etc.

Por otra parte, y referido a los estudiantes la universidad, no parece que les deje como antaño una gratitud permanente ni recuerdos imborrables, desapareciendo prontamente el espíritu de pertenencia a tan importante institución. Las vocaciones, aunque sin duda las hay, ya no son como antes. Los estudiantes buscan más en la universidad determinadas carreras en función de las salidas profesionales.

4. *El extranjero como referencia.* La apertura al exterior de España, unido a lo anterior y a otras consideraciones que realizamos, hizo que muchos médicos jóvenes vieran allende nuestras fronteras, fundamentalmente en Estados Unidos, un nido de maestros que consideraron superiores a la nacionales. Este hecho y el impacto que creó la buena formación de los que regresaron ahondaron más el problema de la incipiente fragilidad y credibilidad de nuestros maestros. Un éxito en muchos casos y un disparate en otros, pero en cualquier caso las dudas y reservas sobre la capacidad de nuestros maestros comenzó a ser claramente manifiesta. El conocimiento de otras formas de organización docente, asistencial e investigadora fuera de España encandiló a los jóvenes dejando tocado en nuestro país el armazón histórico de la relación maestro-discípulo.
5. *Nuevas formas de organización de la asistencia y la investigación.* La organización y construcción de un sistema sanitario abarcó a un amplio espectro en todas las regiones de España, emergiendo a mediados de los años 60 los nuevos hospitales, llamados residencias sanitarias. El último tercio de siglo XX llenó nuestro país de estas estructuras y se fueron creando nuevas alianzas para una mejor atención a los pacientes con innovaciones nunca soñadas en una medicina anterior. Esta nueva situación, despertó la conciencia de los médicos en su preparación, incidiendo también en ello el gran auge de las sociedades científicas, la creación de unidades de investigación hospitalarias, las redes de investigación cooperativa y los Institutos de Investigación Biosanitaria. El posterior desarrollo de clínicas

- y hospitales privados, con estructuras universitarias, fue una más de las innovaciones que marcaron un nuevo camino.
6. *Formación postgraduada mediante el sistema MIR.* La instauración del sistema de formación conocido como MIR, establecido legalmente en España en 1978, fue una revolución que cambió radicalmente muchos de los principios existentes hasta ese momento. El aprendizaje reglado basado en la experiencia del día a día asumiendo imperceptiblemente responsabilidades acercó de forma manifiesta a los recién graduados a un nivel de conocimiento que difícilmente conseguían anteriormente. Cualquier residente con años de formación ponía en aprietos a muchos médicos con bastantes años de práctica clínica y que presumían de grandes conocimientos y habilidades. Ya no había que pedir a un maestro poder formarse junto a él, sino presentarse a un examen de selección.
 7. *Introducción de las nuevas tecnologías.* La revolución tecnológica, informática y la inteligencia artificial ha dado lugar al desarrollo de nuevas técnicas de estudio, tanto en el diagnóstico, investigación, práctica clínica, quirúrgica, tratamientos diversos, etc., como en la gestión, obliga para su manejo una formación especial y en muchos casos una dedicación absoluta. El intento inicial de que el médico clásico asumiera los nuevos retos formativos fracasó, naciendo especialistas, superespecialistas y otros expertos que ponían en cuestión los conocimientos y habilidades de los más consagrados. La telemedicina, la inteligencia artificial y novedosas tecnologías de vanguardia ahondan aún más en estos problemas.
 8. *Medicina basada en la evidencia.* Define la RAE como evidencia la “*certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar*”. La medicina basada en la evidencia fue un término propuesto por Gordon Guyatt (6) en 2002 y definido en DTM de la Real Academia Nacional de Medicina de España como “*Ejercicio de la medicina basado en la aplicación del mejor método de diagnóstico, tratamiento o profilaxis conocido, que se sustenta en la evaluación de las aportaciones más relevantes obtenidas a partir de la investigación sistemática, tanto básica como clínica, centrada en el paciente y relativa a la pertinencia de las pruebas diagnósticas, el valor de los marcadores pronósticos y la eficacia y seguridad de las pautas terapéuticas, rehabilitadoras y preventivas*”. Su aplicación cambió sin duda la práctica médica y dejó a un lado la histórica y alabada experiencia del médico como referencia fundamental. Un cambio profundo que afectó hondamente a la práctica médica, instaurándose protocolos de actuación y petición de pruebas sistemáticas. La evidencia contrastada, la experiencia del médico y los valores y preferencias de los pacientes conforman la base de la nueva práctica médica. El fin de la medicina de escuelas es un hecho consumado.
 9. *Impronta de la industria farmacéutica.* La expansión científica de la industria farmacéutica ha sido capital en muchos aspectos del desarrollo de la medicina. Destacan las grandes inversiones en investigación, con la introducción de fármacos auténticamente innovadores, trasladando parte de ellas a universidades y hospitales. Igualmente, manifiesto ha sido el gran papel jugado en la difusión de la ciencia y la formación. En este sentido son de destacar las ayudas prestadas, en el campo de la formación continuada, a todo tipo de médicos para un mejor conocimiento de los avances científicos.
 10. *Fin del paternalismo y nuevos principios de relación.* El paternalismo, de origen hipocrático, en la relación maestro discípulo comenzó a virar a principios del siglo XX tomando un rumbo agónico en el último tercio de ese siglo. El desarrollo y vigencia del principio de autonomía en los años 90, en todos los órdenes, hizo que la forma paternal de trato y convivencia desapareciera no sin crear problemas en muchas relaciones. En un estudio sobre la relación médico paciente José Lázaro y Diego Gracia (7) dicen sobre el fin del paternalismo y el comienzo de la autonomía del paciente “*El médico propone y, por primera vez en la historia, el enfermo dispone*”. Siguiendo esa máxima podemos decir que igual ha ocurrido con la relación maestro-discípulo, “*El maestro propone y, por primera vez en la historia, el discípulo dispone*”.
- A un lado el paternalismo, los cambios sociales obligan a profundizar en la relación maestro-discípulo desde vertientes más cercanas. El discípulo comienza a tomar decisiones no siempre bien vistas por el maestro creándose insatisfacciones en ambos lados. La “amistad” a la que hacía referencia Laín (8) en la relación médico-enfermo, entendiéndola como trato amigable, una relación más cercana y comprensiva respetando siempre el principio de autonomía, es también posible entre el maestro y el discípulo y por tanto se convierte en necesaria. Si ello no tiene lugar en estas décadas de cambio profundo el fracaso en la relación está garantizado. La época de aceptar todo al maestro ha terminado, el discípulo ha pasado de ser alguien pasivo a un sujeto activo.
11. *Nivel competitivo del discípulo.* El nivel de conocimientos, acceso a ellos, experiencia en pocos años, manejo de técnicas, capacidad crítica, entre otros muchos aspectos, hacen al menos en una fase de su vida poco propenso al discípulo a mantener un respeto científico y a aceptar las recomendaciones y el mensaje que trasmite en el día a día el maestro.
 12. *Empoderamiento de los discípulos.* El educador brasileño Pablo Freire (9) inició en los años 60 un movimiento conocido como empoderamiento. Su base era que determinadas personas sin formación adecuada están sometidas a una opresión de sus superiores. Este movimiento llegó a toda la sociedad y también a los núcleos más potentes de los maestros a los que los discípulos comienzan a reclamarle más derechos

y responsabilidades. Así el discípulo, aún sin la formación adecuada, con sus demandas, unas veces justas y otras fuera de lugar, llega a situaciones extremas que deterioran la relación hasta la ruptura en muchos casos.

Tan solo estos doce puntos son suficientes para explicar el declive o cuestionamiento de la figura del maestro tal como lo hemos entendido hasta la actualidad. Ya no vale lo que dice el maestro. La clásica imagen de una sesión clínica en la que a su cierre el maestro dice unas últimas palabras con su juicio sobre un determinado problema es cuestionada por los que asisten a ella, aunque permanezcan en silencio. Están muy bien formados, al día y si tienen alguna duda durante la propia sesión consultan discretamente en sus móviles lo último publicado sobre el asunto, pudiendo finalmente tomar la palabra y dejar en evidencia al maestro. O, aún peor, a la salida de la sesión dejarlo en ridículo ante sus compañeros por no saber nada de la última publicación. Una auténtica revolución.

¿Usted nunca se ha equivocado o es que sabe más que nadie? contestó una vez un maestro a uno de sus discípulos tras interrumpirlo durante el cierre de una sesión clínica. Sin duda la vorágine de conocimientos hace que el maestro pueda estar confundido, desinformado, o atrasado en alguna cuestión y no sea propietario de la prudencia que debe tener al hablar de algunos temas. Seguramente no era un buen maestro, faltaría de la necesaria humildad, pues en la actualidad nadie a ese nivel puede presumir de los conocimientos o habilidades que no tiene. El trabajo en equipo y la confianza en él hace que las reflexiones y soluciones deban de ser conjuntas manteniéndose la consideración absoluta entre unos y otros y respetando los valores y conocimientos de cada cual. Sin embargo, la grandeza de un maestro es que lo seguirá siendo incluso sin estar al día en algún tema concreto. El buen maestro no trasmite solo conocimientos sino comportamientos y una entrega auténtica a sus discípulos. El reputado sociólogo Víctor Pérez-Díaz (10) dice de los maestros: *“Se aprende por la imitación de sus gestos intelectuales, es decir sus modos de razonar y expresarse, su uso de la metáfora, el estilo de su tratamiento del material empírico, las connotaciones emocionales de su opinión sobre las personas, la generosidad o la mezquindad de su juicio, la amplitud o estrechez de su horizonte, su impaciencia o su disposición a decir sí o no a determinados estímulos, y la evocación de sus experiencias, que el discípulo tendrá luego que reconstruir combinando sus palabras explícitas, sus alusiones y sus silencios”*. El buen maestro despierta vocaciones tanto de ser discípulo como maestro.

LA IMPORTANCIA DE LAS PALABRAS

Hay pues una confusión con respecto al maestro. El maestro no es alguien que lo sabe todo. En otro tiempo era el que tenía más conocimientos, experiencia y acceso a la información, lo cual no es el caso

de lo que sucede actualmente. El maestro como vemos, con independencia de ello, es otra cosa y en eso hay que fijarse. Reflexiones sobre esto hay muchas con sentencias que lo dicen todo. Algunas como las de Pedro Laín *“El maestro lo es más por lo que infunde que por lo que enseña”* o la de Karl A. Menninger *“Lo que el maestro es, es más importante que lo que enseña”*.

El mal procesamiento social, y por ende en nuestro campo, de los cambios producidos en España y en el mundo, en el último siglo y el presente, han llevado este problema a niveles que generan rechazo. Vivimos además imbuidos por el tuteo, el amiguismo, la utilización incorrecta de las palabras, o su uso incluso a veces con ánimo despreciativo, sin contar la crisis social de valores que asola a la sociedad. Llamar al maestro por su nombre de pila con el “don” delante ha finiquitado. Hace muchos años en la Sesión necrológica en memoria del profesor Pedro Zarco (11) en la Real Academia Nacional de Medicina, señalé *“Hoy al maestro es preferible llamarle jefe, bien en tono despectivo o respetuoso, pero en general cargado de intención administrativa, apartándose del reconocimiento que su responsabilidad y liderazgo le confiere”*. Hoy nuestra sociedad cambia palabras, unas veces sin razón, y otras con una intención determinada. En nuestra ciencia y práctica médica la palabra maestro ha quedado prácticamente enterrada y se usan de forma más habitual otras como, por ejemplo, profesor, jefe, líder, mentor, instructor, tutor, etc. que sin ser para nada ofensivas tienen un sentido claramente diferente.

De ellas destacamos cuatro que a nuestro juicio tienen un significado real muy diferente, aunque en muchos casos todas están imbricadas y es difícil separar sus misiones y trascendencia, al menos cuando hablamos del maestro en nuestro ámbito en el sentido más profundo.

1. *El Maestro tiene discípulos.* Un hecho fundamental es que *el maestro universitario tiene discípulos* y es aquel que está abierto a aceptar a quien quiera recibir sus enseñanzas. Un hecho muy importante y diferencial es que al maestro lo buscan, lo eligen. Estar junto a él es un acto voluntario, no está impuesto, por tanto. Para el discípulo se convierte en un referente, alguien a quien seguir, por su saber, conducta ejemplar y valores que trasmite, con una connotación trascendente que es que si el maestro les decepciona declinan seguir a su lado. *Del maestro se espera recibir una buena formación, incorporar un estilo y saber ser, estar y sentirse médico singular y muy vinculado a su personalidad.* El maestro es para toda la vida y, como hemos señalado en otro lugar, *“es aquel que es capaz de transmitir algo más que simplemente conocimientos. Es aquel capaz de transmitir un hacer y pensar impregnando de un estilo peculiar a un conjunto de personas. Éstas, con él, componen ese binomio indisoluble que es maestro-discípulo o discípulo-maestro”* (11). Nadie puede decidir ser maestro pues son los discípulos los que lo hacen maestro, y es reconocido como tal.

2. *El Profesor tiene alumnos.* El profesor explica y enseña una determinada materia en el seno de una organización planificada. En general el alumno no elige al profesor, simplemente le es asignado uno. Si el profesor le decepciona, dejará de asistir a sus clases o prácticas. Hoy los profesores son de materias o temas muy específicos, no dan muchas clases y falta la continuidad, condición esencial para generar entusiasmo y cercanía. *Del profesor cabe esperar sus enseñanzas* facilitando el aprendizaje. El profesor es en general transitorio y es nombrado por la autoridad correspondiente.
3. *El jefe tiene subordinados.* Todos los médicos pertenecientes a un grupo determinado les han sido adjudicados o impuestos, aunque a veces elegidos por él mismo. Si a alguien perteneciente al grupo no les gusta el jefe debe soportarle para conservar su puesto o renunciar a él. En el sistema público el jefe no puede prescindir de ninguno. *Del jefe cabe esperar una buena dirección* de su lugar de trabajo. El jefe, que es impuesto por una organización determinada, puede ser temporal o de por vida.
4. *El líder tiene seguidores.* El líder es elegido. Selecciona a sus seguidores o colaboradores, unas veces solo para un proyecto determinado y otras para acciones más duraderas. En general el líder genera confianza en el seguidor y los proyecta con su influencia a conseguir logros mayores. El líder destaca por su capacidad de influir en un grupo humano y fuera de él. En el ámbito social Max Weber (12) los clasifica en *carismáticos*, *tradicionales* o por herencia, y *legales* que lo son por elección mediante métodos democráticos. *Del líder cabe esperar motivación y promoción de sus seguidores.*

Esta separación, discutible, puede interpretarse como simple o artificiosa, pero en realidad no lo es. Se utilizan cotidianamente términos diversos, bien por la evolución social, por la tendencia imperante en un determinado lugar de trabajo, o simplemente por inercia. Pero la realidad es que, salvo excepciones, nadie reconoce a nadie como maestro. Solo hay que preguntar.

El maestro como tal está en clara desventaja en estos momentos que vivimos y para nada reclama su estatus, si es que lo tiene, a diferencia de los demás. Sin embargo, se da un hecho muy interesante y curioso y es que fuera de nuestro ámbito se reconoce a muchos su condición de maestro, a los que se les niega en su ambiente de trabajo y dedicación. Tristemente el maestro es mejor percibido y valorado desde fuera que desde dentro.

Aunque pueda parecer paradójico ello es así y cuando uno se interrelaciona con otros sectores sociales y se sumerge en sus problemas se da cuenta del significado que para ellos tiene la palabra maestro. Algo superior y que por otra parte se utiliza en demasía para exaltar los valores de

alguien que destaca por cualquier otra profesión o actividad. Sin embargo, su utilización se niega en nuestro entorno llegando a ocultarse su existencia. Se llama maestro a un pintor, a un escultor, a un torero, etc., pero nunca he oído a nadie dirigirse a un médico llamándole maestro.

Por ello es de estimable valor el pensamiento de otros actores sociales sobre el significado del maestro, esa palabra mágica que tanto cuesta pronunciar a muchas de las más altas cabezas de nuestra profesión. Muy interesante resulta la visión de alguien que está fuera de la universidad, pero en contacto con el mundo empresarial y la formación de los que son o serán los responsables de llevar a cabo los éxitos de todo tipo de empresas. Sael Barraza (13) uno de los más reputados *coach* mundiales ha dedicado especial atención, con destacado acierto, a la diferenciación de la abundante terminología empleada en la actualidad, diferenciando seis niveles que resultan de gran interés: *encargado*², *jefe*, *líder*, *coach*, *mentor*, *maestro*.

1) El *encargado* sería el que ejecuta lo que mandan otros y su herramienta fundamental es el miedo. 2) El *jefe* es quien da órdenes. Su misión fundamental es decidir y mandar, siendo su herramienta fundamental la orden. 3) El *líder* busca generar confianza y poder influir. El buen líder también motiva y manda y su herramienta es la generación de confianza. 4) El *coach* pregunta y escucha, incentivando a pensar para mejorar. Su herramienta es el acompañamiento. 5) El *mentor* esencialmente traslada su experiencia y además es *coach*. Su herramienta es la experiencia y el acompañamiento. 6) El *maestro* es capaz de realizar todo lo anterior y su objetivo es poner de manifiesto su capacidad para *hacer al discípulo mejor que él*.

Barraza eleva a un altísimo nivel al maestro manifestando la gran admiración que su figura le produce, tanto que cuando le preguntan que hay por encima del maestro responde que Dios. Aunque la sistematización que realiza de los diferentes responsables es sin duda acertada, nos despierta sin embargo una duda, que es qué ocurrirá el día de mañana con el desarrollo de la inteligencia artificial. Meditar sobre ello nos lleva a la suposición que tal desarrollo tecnológico supliría a todos los actores menos, con toda convicción, al maestro.

LA CRISIS DE LOS DISCÍPULOS. ¿ESTÁN DESAPARECIENDO LOS DISCÍPULOS?

No es un objetivo de nuestra reflexión entrar en este momento en el análisis de la razón por la que cuesta encontrar a nadie que quiera y presuma ser discípulo de un determinado maestro. Sí es cierto que si alguno se distingue como discípulo

de alguien, señala rápidamente a uno determinado con quien permaneció en algún momento de su vida, aunque fuera tan solo unos días, en un hospital extranjero. Hay rechazo a considerarse discípulo de alguien, y más de nuestro país, como si eso menoscabara su prestigio y valía.

Sin embargo, la crisis de los discípulos va pareja a la crisis de los maestros. Hoy, en un mundo que preconiza la autosuficiencia y autocomplacencia, nadie quiere ser discípulo de nadie. La historia de la relación maestro-discípulo, no siempre exitosa, ha dinamitado incluso los niveles de humildad de muchos de los que empiezan a formarse. Razones para ello existen y deseamos abordarlas en un estudio posterior.

No obstante, esbozamos que algunos hechos han incidido en ello como la tirantez o enfrentamiento con el maestro, desconfianza, celos, discusión y lucha entre discípulos, traiciones, malentendidos, tratamiento inadecuado, decepciones en oposiciones y concursos, sentirse explotado, el poco aprecio mostrado por el maestro, el no reconocimiento de su estatus, falta de gratitud compartida o simplemente el hecho de que el discípulo cree saber más que el maestro. El paso, no ya de la veneración histórica, de la admiración y respeto a la indiferencia, el desprecio o incluso el odio, forma parte no solo de los comportamientos del discípulo sino también del maestro. El discípulo no acepta ser un subordinado sometido a los deseos del maestro. Rotos los comportamientos convencionales, el discípulo marcha de forma autónoma en su formación produciéndose una ruptura en el día a día que acabará siendo definitiva a corto plazo.

En cualquier caso, mantener una relación entre maestro y discípulo es difícil y antes o después se producirán choques de mayor o menor trascendencia. El maestro clásico o histórico, exigía lealtad extrema y el discípulo un reconocimiento que no siempre percibía. Así, el discípulo pasaba imperceptiblemente de la gratitud al maestro a la reclamación de derechos y no recibir el trato o promoción que creía merecer. Además, el discípulo sufría el peso, justo o injusto del maestro, el cual quería seguir “mandando e influyendo” incluso tras cumplir su ciclo de vida activa. “*El poder del maestro para aprovechar la vulnerabilidad y dependencia del discípulo*” dejó escrito George Steiner (5). Algunos como el filósofo e historiador Georges Gusdorf (14) llegó a decir “*No hay maestros, y los maestros menos auténticos son indudablemente aquellos que desde las alturas de una autoridad prestada presumen de maestros, intentando abusar de la confianza de los demás y engañándose sobre todo a sí mismos*”.

El fracaso de la relación maestro-discípulo es frecuente al igual que ocurre en todo lo relativo a las relaciones humanas en cualquier orden de la vida. Funcionar como auténticos vasos comunicantes de una forma continua requiere mucho respeto, humildad y generosidad por ambas partes. Sin embargo, en esta relación existe un elemento que también puede distorsionarla como es la convivencia de un discípulo con otros y dejarse influir por

un determinado ambiente, a veces negativo o que genera dudas en un discípulo concreto. Por ello el papel del maestro es fundamental además como gran conciliador. Hay que insistir en que sin discípulos no hay maestros de la misma forma que sin maestros no hay discípulos. He repetido en más de una ocasión que *esa capacidad de ser maestro y discípulo sólo la tiene un maestro, y que la de ser discípulo y maestro solo la tiene un discípulo* (15). Pedro Laín insistía con frecuencia siempre que tenía ocasión: “*Mal maestro, el que llegada una situación en su vida no sabe ser discípulo de su discípulo. Mal discípulo, el que llegada una situación en su vida no sabe ser maestro de su maestro*”.

EL MAESTRO HOY

En un momento determinado del devenir histórico del siglo XX al maestro se le convierte, en el argot del día a día, en profesor, jefe o líder lo cual supone de alguna forma el inicio del fin del maestro tal como era concebido hasta ese momento. A partir de entonces se entremezclan, alrededor del maestro-jefe-profesor-líder, médicos muy variopintos, con ilusiones y aspiraciones diferentes. Si para entonces el concepto de escuelas, en cuyo vértice se situaba el maestro, comenzaba a estar en entredicho, las nuevas estructuras burocráticas, que permitían entremezclar sensibilidades y objetivos muy diversos, acabaron definitivamente con ese tipo de maestro. Por otra parte, y coincidiendo con ello dentro de los cambios que se han producido en medicina destaca el éxito del sistema formativo tipo MIR repercutiendo en el prestigio de las escuelas médicas; en el maestro, en definitiva. La conclusión extendida, aunque equivocada a nuestro juicio, es que el maestro ya no es necesario, lo necesario es el sistema formativo.

Actualmente, asumiendo la desaparición de la palabra maestro en el sentido más clásico o histórico, sigue habiendo una referencia en la formación y dirección de un grupo humano al que podrá llamarsele maestro, jefe, profesor, o como se quiera, pero esa figura seguirá existiendo de la misma forma que habrá médicos que se consideren continuadores de un estilo determinado en el hacer, sentir y pensar, algo que no está en ningún programa formativo y que la inteligencia artificial nunca podrá usurpar.

A pesar de todo, y aunque en la actualidad la utilización del término maestro no tenga apenas acogida en nuestro entorno, sí tiene el respeto y admiración, aunque no en todos los casos, de lo que representa en cuanto a valores médicos y humanos aquel que facilitó la formación y continuidad profesional de un médico. Hay que bajar del pedestal, volver a la vocación por enseñar y aparcas como objetivo el deseo de mandar y ser importante. Sin una auténtica vocación por aprender y enseñar nadie puede llegar a ser un maestro, el cual debe estar cargado de humildad, profundizar en la cercanía con los discípulos y tener siempre

presente que, si lo es, es gracias a ellos. Relativo al necesario *eros pedagógico*, Diego Gracia (16) señala la importancia de creerse lo que hace y que hace lo mejor. “*Sólo quien hace las cosas con verdadera y profunda vocación tendrá profundo amor a eso que hace. La docencia no puede hacerse sin amor, sin dar amor y sin recibir amor*”.

La crisis de los maestros es y será profunda, igual que será en un futuro la de los jefes, líderes o las denominaciones que puedan surgir. Es una crisis más honda de valores que abarca a toda la sociedad. El reconocimiento de la existencia de referencias en la vida es fundamental para uno mismo y la sociedad. Una figura en la formación y desarrollo de alguien, en cualquier orden de la vida, es necesario para mantener viva la llama de lo que representa nuestra medicina, nuestros enfermos, y nuestra estima personal. Sin maestros no hay discípulos, pero tampoco habrá alumnos, seguidores o subordinados. Nadie querrá ser nada de eso.

Igual que, como hemos indicado en otro lugar (17), es necesaria la magia, la trascendencia, la responsabilidad y el compromiso en la relación médico-enfermo, lo es en la relación maestro-discípulo. Ante la diferencia de cómo somos y pensamos, es un reto inmenso formar en el debate sin alterar los valores del maestro y respetando los del discípulo. A pesar de tantos cambios sufridos no existen argumentos para negar que el maestro sigue existiendo de la misma forma que el discípulo. El problema está esencialmente en los valores, en la capacidad de reconocerse unos a otros, respetarse y admirarse.

Frente a una posición pesimista, fruto de la realidad actual, estamos obligados a generar un ambiente de entusiasmo para encender la llama de una visión optimista, transmitiendo a la juventud los valores positivos y generadores de ilusión que origina la insustituible relación maestro-discípulo. Los cambios que vivimos y vendrán, sin abandonar el supremo respeto a los valores, serán siempre bienvenidos, sin olvidar que estos llegan invariablemente, debiendo permanecer tanto maestros como discípulos en constante alerta.

Finalizo esta pequeña reflexión sobre el maestro con unas emocionadas palabras, que escribí hace años, dirigidas al maestro y al discípulo, y con una dedicatoria que me realizó el profesor Pedro Laín cuando ingresé en esta Real Academia Nacional de Medicina de España, en la que me reconocía haber sido buen hijo y discípulo de mi maestro, el profesor Manuel Díaz Rubio, el cual siempre ha estado y está presente en mi vida.

Palabras dirigidas al maestro: “*Llegará un día en que el discípulo será más fuerte que tú. Le necesitarás y deberás estar atento a ello. Nunca dejes de disfrutar de sus saberes, los que tú le transmitiste. Mantente cerca de él y piensa que cuanto le digas es un estímulo para su crecimiento. El discípulo nunca te olvida, te llame o no. De ti depende que sienta la alegría de compartir contigo sus éxitos e inquietudes. Recuerda siempre que él te hizo maestro*”.

Palabras dirigidas al discípulo: “*Llegará un día en el que el maestro será más débil que tú. Te necesitará y deberás estar atento a ello. Nunca dejes de atenderle y piensa que una sola llamada, visita o palabra le dará más vida de la que puedas suponer. El maestro siempre te espera, llegues o no. De ti depende que sienta la alegría de recibirte y la felicidad de compartir tus éxitos e inquietudes. Nunca olvides que él te hizo discípulo*”.

Dedicatoria del profesor Pedro Laín: “*Mal hijo, el que llegada una situación de su vida no sabe ser padre de su padre. Mal padre, el que llegada una situación de su vida no sabe ser hijo de su hijo. Mal discípulo, el que llegada una situación de su vida no sabe ser maestro de su maestro. Mal maestro, el que llegada una situación de su vida no sabe ser discípulo de su discípulo. Para Manuel Díaz-Rubio, que ha sabido ser hijo y discípulo*” P.Laín, Madrid, noviembre de 1993.

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. Díaz-Rubio M. Presentación del libro Antología biográfica de médicos españoles del siglo XX. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid, 12 de febrero de 2019.
2. Ramón y Cajal S. Los tónicos de la voluntad. Madrid: Espasa Calpe; 1986.
3. Bourget P. Le disciple. Paris: Le Livre de Poche; 2010.
4. Agassi J. A philosopher's apprentice: In Karl Popper's workshop. Amsterdam: Editions Rodopi; 1993.
5. Steiner G. Lecciones de los maestros. Madrid: Ediciones Siruela; 2003.
6. Guyatt G, Rennie D (eds). Users' guides to the medical literature: Essentials of evidence-based clinical practice. Chicago, IL: American Medical Association Press; 2002.
7. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-enfermo a través de la historia. An Sist Sanit Navar. 2006; 29: 7-17.
8. Laín P. El médico y el enfermo. Madrid: Guadarrama; 1969.
9. Freire P. La educación como práctica de la libertad. 19ª ed. Río de Janeiro: Paz e Terra; 1989.
10. Pérez-Díaz V. Maestros y discípulos: Algunas causas culturales de la debilidad de la universidad española contemporánea. ASP Research Paper. 106 (a)/2012.
11. Díaz-Rubio M. Sesión necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Pedro Zarco Gutiérrez. An R Acad Nac Med. 2003; 120(2): 375-388.

12. Weber M. Economía y sociedad: Esbozo de sociología comprensiva. 2ª ed. Madrid [etc.]: Fondo de Cultura Económica; 1964.
13. Barraza S. La diferencia entre jefe, líder, coach, mentor y maestro. 6 de abril de 2022. <https://www.youtube.com/watch?v=gSLx26UQSv0>
14. Gusdorf G. ¿Para qué profesores? Buenos Aires: Miño y Dávila; 2019.
15. Díaz-Rubio M. Sesión necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Hipólito Duran Sacristán. An R Acad Nac Med. 2018; 134: 184-190.
16. Gracia D. La vocación docente. Anu Jurid Econ Ecur. 2007; 40: 807-816.
17. Díaz-Rubio M. El médico en la medicina actual. An R Acad Med Principado Astur. 2011. 28-35.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio M. ¿Están desapareciendo los maestros?. An RANM. 2023;140(02): 133–141. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.op01

PEQUEÑAS MOLÉCULAS: NUEVOS HORIZONTES TERAPÉUTICOS EN LA PSORIASIS

ORAL SMALL MOLECULES: NEW THERAPEUTIC TARGETS IN PSORIASIS

Luisa Martos-Cabrera¹; Raquel Sampedro-Ruiz¹; Mar Llamas-Velasco¹; Hortensia de la Fuente¹; Esteban Daudén¹

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

Palabras clave:

Psoriasis;
Pequeñas moléculas;
Inhibidores de la
fosfodiesterasa;
Inhibidores de
la Janus kinasa;
Dianas moleculares;
Revisión.

Keywords:

Psoriasis;
Small molecules;
Phosphodiesterase
inhibitors;
Janus kinase
inhibitors;
Molecular targets;
review.

Resumen

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica inmunomediada asociada frecuentemente a diferentes comorbilidades, entre las que destaca la artritis psoriásica, con un elevado impacto en la calidad de vida de los pacientes. Disponemos para su tratamiento de un importante arsenal terapéutico que incluye agentes tópicos, fototerapia y fármacos sistémicos. En los últimos años, la terapia biológica ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, por su gran eficacia y seguridad. Sin embargo, presenta algunas limitaciones como su administración exclusivamente parenteral, su elevado coste y la falta de eficacia y tolerancia en algunos casos. Por ello, recientemente, a partir de un mejor conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis, han emergido nuevas opciones terapéuticas, algunas con la indicación aprobada y otros en investigación, que suponen un enriquecimiento para el clínico en el manejo terapéutico de la psoriasis: las pequeñas moléculas.

El objetivo de esta revisión es analizar los datos de eficacia y seguridad de estas moléculas que incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (apremilast), inhibidores de las Janus quinasas (tofacitinib, baricitinib), inhibidores selectivos de la tirosina quinasa 2 (deucravacitinib), agonistas del receptor de adenosina A3 asociado a la proteína G (piclidenoson), agonistas inversos del receptor huérfano gamma T (vimirogant) y antagonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (ponesimod). Además, se comentan nuevas dianas moleculares. En definitiva, la vanguardia del tratamiento sistémico oral y tópico de la psoriasis.

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease frequently associated with different comorbidities, among which psoriatic arthritis stands out, with a high impact on the quality of life of patients. We have an important therapeutic arsenal that includes topical agents, phototherapy and systemic drugs. In recent years, biological therapy has brought about a true revolution in the treatment of moderate to severe psoriasis, due to its great efficacy and safety. However, it has some limitations such as its exclusively parenteral administration, its high cost and the lack of efficacy and tolerance in some cases. Therefore, based on a better knowledge of the pathophysiology of psoriasis, new therapeutic options have emerged: the small molecules. They represent an enrichment for the clinician in the therapeutic management of psoriasis. Some of those have approved indication and others under investigation.

The objective of this review is to analyze the efficacy and safety data of these molecules that include phosphodiesterase inhibitors (apremilast), Janus kinase inhibitors (tofacitinib, baricitinib), selective tyrosine kinase 2 inhibitors (deucravacitinib), agonists G protein-associated A3 adenosine receptor (piclidenoson), orphan T-gamma receptor inverse agonists (vimirogant), and sphingosine-1-phosphate receptor antagonists (ponesimod). In addition, new molecular targets are discussed. In short, the frontline of new systemic treatment for psoriasis.

Autor para la correspondencia

Luisa Martos Cabrera
Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa
C/ Diego de León, 62 · 28006 Madrid
Tlf.: +34 91 520 24 33 | E-Mail: luisa.martoscabrera@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel mediada por el sistema inmune, con una prevalencia del 2-3% e importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes (1-3). Existen diferentes formas clínicas, siendo la forma más común la psoriasis en placas (que afecta al 85-90% de los pacientes). El Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI, de 0 a 72) es la herramienta más empleada para evaluar la gravedad de la psoriasis. Para determinar la efectividad de un tratamiento se puede utilizar el PASI absoluto o el relativo (porcentaje de mejoría con respecto al valor basal, por ejemplo, un PASI 75, supone una mejoría del 75% con respecto a la cifra inicial) (4-6).

Un mejor conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis ha permitido el desarrollo de agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores cada vez más precisos, efectivos y selectivos, la llamada terapia dirigida (8). Se puede clasificar en dos grupos: agentes biológicos e inhibidores de moléculas pequeñas (8). Los fármacos biológicos son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión que bloquean las citoquinas proinflamatorias o sus receptores (9-11). La terapia biológica ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, por su gran eficacia y seguridad. Sin embargo, presenta algunas limitaciones como su administración exclusivamente parenteral, su elevado coste, inmunogenicidad y la falta de eficacia y tolerancia en algunos casos. Por ello, existe la necesidad del desarrollo continuo de nuevas terapias que permitan guiar las decisiones terapéuticas personalizadas, basadas en el conocimiento de nuevas dianas moleculares (9,12,13). En esta dirección, se han desarrollado nuevos fármacos como las denominadas pequeñas moléculas.

Las pequeñas moléculas se definen como aquellas moléculas que modulan el sistema inmunitario actuando a nivel de diversos receptores y vías moleculares celulares, resultando por tanto en el bloqueo de varias citoquinas y que, característicamente, poseen un peso molecular menor de un kilodalton (kDa) (8, 14,15). Comparadas con las terapias biológicas, presentan las ventajas de una mayor simplicidad y ausencia de inmunogenicidad (ya que se sintetizan químicamente). Además, algunas moléculas podrían atravesar la membrana celular, lo que las convierte en una opción terapéutica alternativa adecuada para los pacientes que no responden lo suficiente a las terapias con anticuerpos dirigidos (que actúan sobre la superficie celular o fuera de las células) (8, 16-18). Por otra parte, estas características permiten su administración por vía oral o tópica, siendo útiles en aquellos pacientes que, por preferencias personales, prefieren evitar las vías de administración más invasivas. Al mismo tiempo, suponen una opción más rentable comparado con los grandes y complejos agentes biológicos inyectables (8, 14, 16). Sin embargo, la mayoría de estas

moléculas se encuentran en fase de desarrollo, persiguen mejorías relativas del 75% del PASI basal y carecen de evaluaciones de eficacia y seguridad a largo plazo (8,12). Por ello, el objetivo de esta revisión es recoger los datos disponibles de eficacia y seguridad de estos nuevos tratamientos. Entre ellos, incluimos aquellas moléculas con un desarrollo clínico más amplio como: los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, los inhibidores de JAK/STAT y los inhibidores selectivos de la tirosina quinasa 2; y por otra parte, aquellas moléculas en desarrollo como: los agonistas del receptor de adenosina A3 asociado a la proteína Gi, los agonistas inversos del receptor huérfano gamma T (ROR γ T) y los antagonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR1). Por otra parte, también se señalan nuevas dianas moleculares, susceptibles del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos como los inhibidores de la catepsina S, los inhibidores de los canales de calcio activado por liberación de calcio (CRAC) y los inhibidores de purina nucleósido fosforilasa (PNPi).

PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS (Tabla 1)

Inhibidores de la Fosfodiesterasa 4 (PDE4)

La PDE4 es una enzima intracelular responsable de la hidrólisis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), un segundo mensajero que juega un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune (19). La actividad reducida de PDE4 aumenta el nivel de cAMP citosólico, disminuyendo los mediadores proinflamatorios y elevando la producción de factores antiinflamatorios. Por ello, los inhibidores de la PDE4 se han empleado para el tratamiento de varios trastornos autoinmunes, incluida la psoriasis (19-21) (Fig. 1). Varios estudios han objetivado una disminución significativa de los niveles plasmáticos de Interleucina (IL)-17A, IL-17F e IL-22 durante el tratamiento de la psoriasis con apremilast, un inhibidor de PDE4 (22,23)

Apremilast (Otezla®, Amgen Europa).

Apremilast es un inhibidor de la PDE4 aprobado por la agencia americana del medicamento (*Food and Drug Administration*, FDA) para el tratamiento de la psoriasis en placas en 2014 (19). Se administra por vía oral a la dosis de 30 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo ESTEEM-1 y 2, se alcanzó una respuesta PASI 75 a las 16 semanas con apremilast en el 33,1 % y 28,8% respectivamente, frente al 5,3 % y 5,8% en la rama de placebo; y del 9,8% y 8,8% para un PASI 90, frente al 0,4 % y 1,5% de los pacientes que recibieron placebo (24, 25). En el estudio LIBERATE, que compara apremilast (30 mg dos veces al día) frente a placebo y frente a etanercept, no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes del PASI75 alcanzados por

Tabla 1. Pequeñas moléculas en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis

Grupo terapéutico	Fármaco	Posología	PASI75*	Tiempo de evaluación (s)*	EC	Estado actual
Inhibidores de la PDE4	Apremilast	30 mg, 2v/d	28,8-33,1%	16	ESTEEM-1 y 2 (EC fase III)	Comercializado
	Roflumilast	500 (µg)	NC	NC	NCT04549870 (EC fase II)	Abierto
	Hemay005	20 mg/kg/día	NC	NC	NCT04102241 (EC fase II)	Abierto
Inhibidores de las JAK	Tofacitinib	5 mg, 2v/d	39,5-54,3 %	16-24	NCT01186744	No EC abiertos
		10 mg, 2v/d	59,2-81,1 %		NCT01241591	
					NCT01276639	
					NCT01519089	
					NCT01163253	
					NCT01815424	
	Peficitinib	10, 25, 60 y 100 mg, 2v/d;	31,6%	6	NCT01096862 (EC fase II)	No EC abiertos
		50mg, 4v/d	14,3%			
			57,9%			
			64,7%			
			15,8%			
	Baricitinib	2, 4, 8 y 10 mg, 4v/d	28,6%	12	NCT01490632 (EC fase II)	No EC abiertos
			28,6%			
			42,9%			
			54,1%			
	Abrocitinib	200, 400 mg, 4v/d;	NC	4	NCT04345367 (EC fase II)	Interrumpido No EC abiertos
		200 mg, 2v/d				
	Solcitinib	100, 200 y 400 mg	13%	12	NCT01782664 (EC fase II)	No EC abiertos
			25%			
			57%			

Itacitinib	100, 200 mg, 4 v/d; 200, 600 mg, 2 v/d	NC	4	NCT01634087 (EC fase II)	Interrumpido No EC abiertos
Inhibidores selectivos de la TYK2					
Deucravacitinib	3, 6mg, 2v/d 3, 6mg, 4v/d;	68,9% 75% 38,6% 66,7%	12	NCT02931838 (EC fase II)	- 2 EC fase III frente a placebo (POETYK PSO-LTE NCT04036435, POETYK PSO-3 NCT04167462) -2 EC frente a apremilast (POETYK PSO-1 NCT03624127, POETYK- PSO-2 NCT03611751) - 2 EC en adolescentes y en población japonesa (NCT04772079, NCT04772079)
Inhibidores de la fosforilación de STAT3					
BTH	NC	NC	NC	Pre-clínico	No EC abiertos
STA-21, Oromicinona	NC	NC	NC	NCT01047943 (EC fase I/II)	No EC abiertos
Agonistas de la A3AR asociado a la proteína Gi					
Piclidenoson	1, 2, 4 mg; 2v/d	*cambio significativo en el PASIm	12	NCT01265667 (EC fase II/III)	NCT03168256 [EC fase III controlado con placebo y comparador activo (apremilast)]
Agonistas RORγ T					
Vimirogant	700 mg y 350 mg	*reducción del PASI del 29% y 23%	4	NCT02555709 (EC fase III)	No EC abiertos
Antagonistas del S1PR1					
Ponesimod	20 mg 40 mg	46% 48%	16	NCT01208090 (EC fase II)	No EC abiertos

A3AR: Agonista del receptor de adenosina A3; BTH: benzo[b]tiofen-2-il-3-bromo-5-hidroxi-5-furan-2-ona; d: día; EC: ensayo clínico; JAK: janus kinasas; TYK2: tirosina quinasa 2; microgramos: µg; NC: no consta; PASI: Índice de Área y Severidad de la Psoriasis; PASIm: PASI medio; PDE4: fosfodiesterasa 4; RORγ T: receptor huérfano gamma T; s: semanas; S1PR1: receptor de esfingosina-1-fosfato; v: veces.
*excepto especificaciones

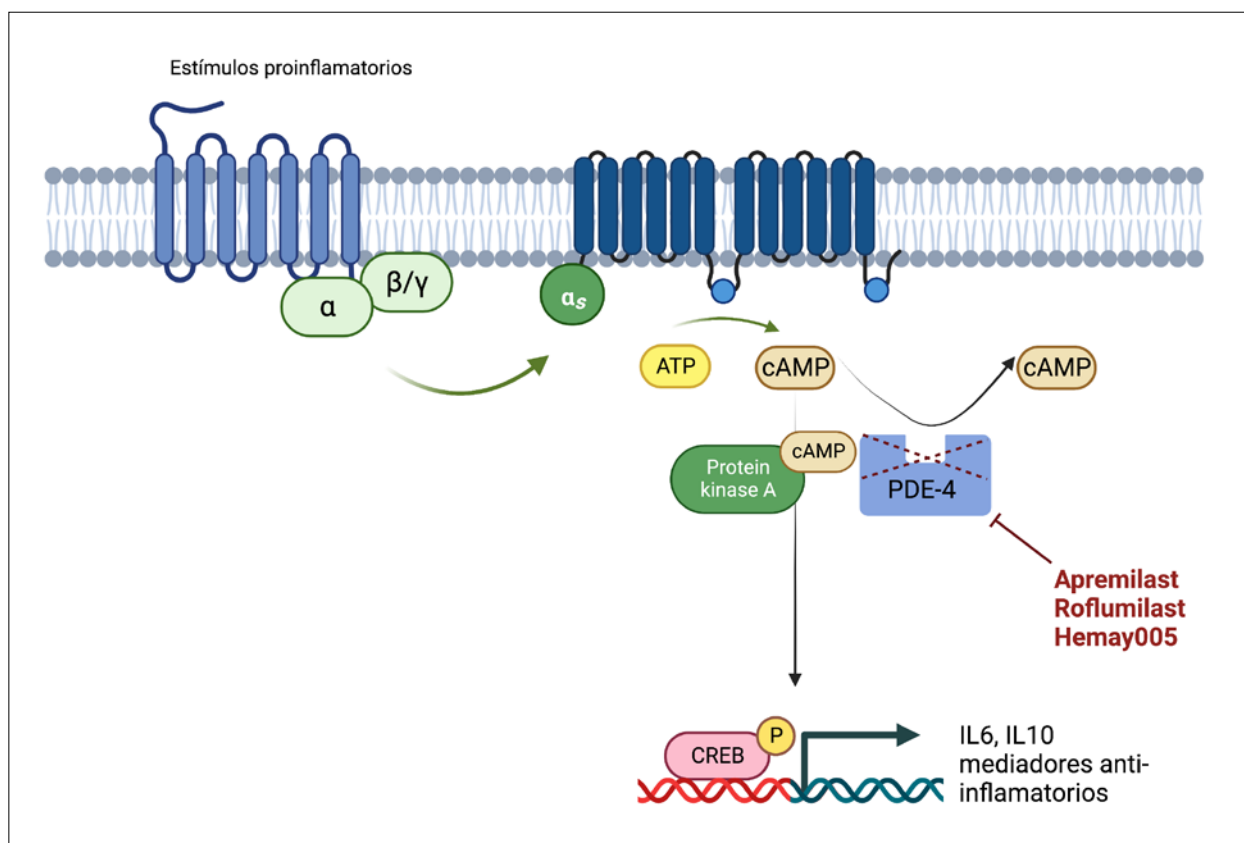


Figura 1. Inhibidores de las fosfodiesterasa-4. Mecanismo de acción.

ambos fármacos activos (26). En cuanto a datos en práctica clínica real, en el estudio APPRECIATE, realizado en España, se objetiva la obtención de una respuesta rápida y mantenida. Hasta el 36,7% de los pacientes mantienen una respuesta PASI 75 a los 6 meses de tratamiento (27). Además, en este estudio se recogen datos de satisfacción de los pacientes, demostrando una rápida y marcada reducción del prurito, una mejoría del estado de ánimo y de la sensación de bienestar general (27). También ha demostrado una marcada eficacia, especialmente en ciertos fenotipos de la enfermedad, como la psoriasis en pequeñas placas (27).

En relación con otras variantes clínicas, apremilast, es una opción adecuada en localizaciones especiales (uñas, cuero cabelludo y palmoplantar). Así lo demuestra, por un lado, el estudio en práctica clínica real LAPIS-PSO, donde se observa que a los 4 meses de tratamiento con apremilast, un 62% de los pacientes había alcanzado una respuesta *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI)-50 (28). Por otro lado, hasta el 43,4% de los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo moderada-grave tratados con apremilast alcanzaron el objetivo primario (definido como la reducción de al menos 2 puntos en la *Scalp Physician Global Assessment*) a las 16 semanas frente al 13,8% de los pacientes tratados con placebo (29).

Apremilast también ha demostrado ser eficaz en el control de la artritis psoriásica. La respuesta,

medida como *American College of Rheumatology* (ACR)20, ACR50 y ACR70, a la semana 16 en pacientes tratados con apremilast (30 mg dos veces al día) frente a placebo, en dos estudios retrospectivos observacionales, fueron del 32,1 % (placebo 18,9 %), 10,5 % (placebo 5 %) y 1,2 % (placebo 0,6 %) en el estudio PALACE-2 y 41 % (placebo 18 %), 15 % (placebo 8 %) y 4 % (placebo 2 %) en el estudio PALACE-3 respectivamente (30).

Finalmente, bajo la hipótesis de que la inhibición de la PDE4 pudiera mejorar el estado metabólico y normalizar la inmunidad disregulada, se está desarrollando el estudio IMAPA para evaluar los efectos de apremilast sobre el estado metabólico, vascular e inmunológico (27).

Apremilast presenta un buen perfil de seguridad. En su mayoría, las reacciones adversas notificadas son de leves a moderadas en gravedad (25-28). Los efectos adversos más frecuentes son la diarrea, náuseas, cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, vómitos y anorexia. La cefalea y la diarrea secretora son los efectos adversos que más frecuentemente conducen a la interrupción del tratamiento (20%) (27). Por ello, se debe monitorizar el peso en los pacientes, especialmente en aquellos que presenten un peso inferior al normal. Se recomienda, además, monitorizar periódicamente posibles alteraciones del estado de ánimo (27). Sin embargo, no es necesario llevar a cabo exámenes de detección de infecciones latentes

como la tuberculosis o la infección por el virus de la hepatitis B (25-28). Es un fármaco contraindicado en el embarazo (25-29).

Apremilast, por su diana terapéutica, puede ser una opción adecuada en aquellos pacientes con infecciones recurrentes, crónicas o activas, con historia reciente de neoplasias (menos de 5 años), neoplasias activas u otros estados de inmunosupresión.

Roflumilast (Daxas[®], AstraZeneca).

Roflumilast es un inhibidor de acción prolongada de la enzima PDE4, comercializado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. No obstante, nuevas investigaciones sugieren un papel relevante en el tratamiento tópico de la psoriasis (8,31). En un ensayo clínico en fase IIb, roflumilast en crema (0,3 % y 0,15%) mostró reducciones significativas en el PASI en comparación con la crema vehiculizada con placebo a las 6 semanas (32). Actualmente, está en curso un ensayo clínico de fase II (NCT04549870) (33). Roflumilast tópico al 0,3% ha sido aprobado por la FDA para la psoriasis en mayores de 12 años.

Hemay005 (S)-N-[5-[1-(3- etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4Htiofeno [3,4-c] pirrol-1-il] acetamida.

Hemay005 es un nuevo inhibidor de la PDE4. Datos preliminares muestran una actividad inhibidora similar a la de apremilast. En estudios preclínicos de modelos de ratón, demuestra una mayor eficacia

para el tratamiento de la psoriasis en comparación con apremilast a dosis de 20 mg/kg/día, con un buen perfil de seguridad (34). Actualmente se encuentra abierto un ensayo clínico en fase II (NCT04102241) patrocinado por Tianjin Hemay Bio-Tech. Co (33,34).

Inhibidores de las Janus Kinases (JAK).

La familia de las JAK humanas es un grupo de tirosina quinasas, entre las que se incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (TYK2) (14). Estas quinasas transmiten señales activadoras desde la membrana celular a las proteínas *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT) (factores de transcripción intracelular) (14). Posteriormente, las STAT activadas se translocan al núcleo y regulan al alza la transcripción de los genes responsables de la producción de citoquinas (35). Existen siete transductores diferentes de señal que activan la translocación para la expresión génica: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT 5b y STAT6. Entre ellos, STAT3 ha emergido como un actor clave en el desarrollo y la patogenia de la psoriasis (36, 37). Entre diferentes dianas moleculares, el receptor de IL-23 (involucrado en la patogenia de la psoriasis) es un heterodímero de JAK2 y TYK2, por lo que su inhibición constituye una potencial diana terapéutica. Sin embargo, diferentes receptores se asocian con diferentes JAK, de modo que el bloqueo selectivo de una JAK puede inhibir otra función biológica específica. Se han identificado nueve moléculas que inhiben la vía JAK/STAT (Fig. 2).

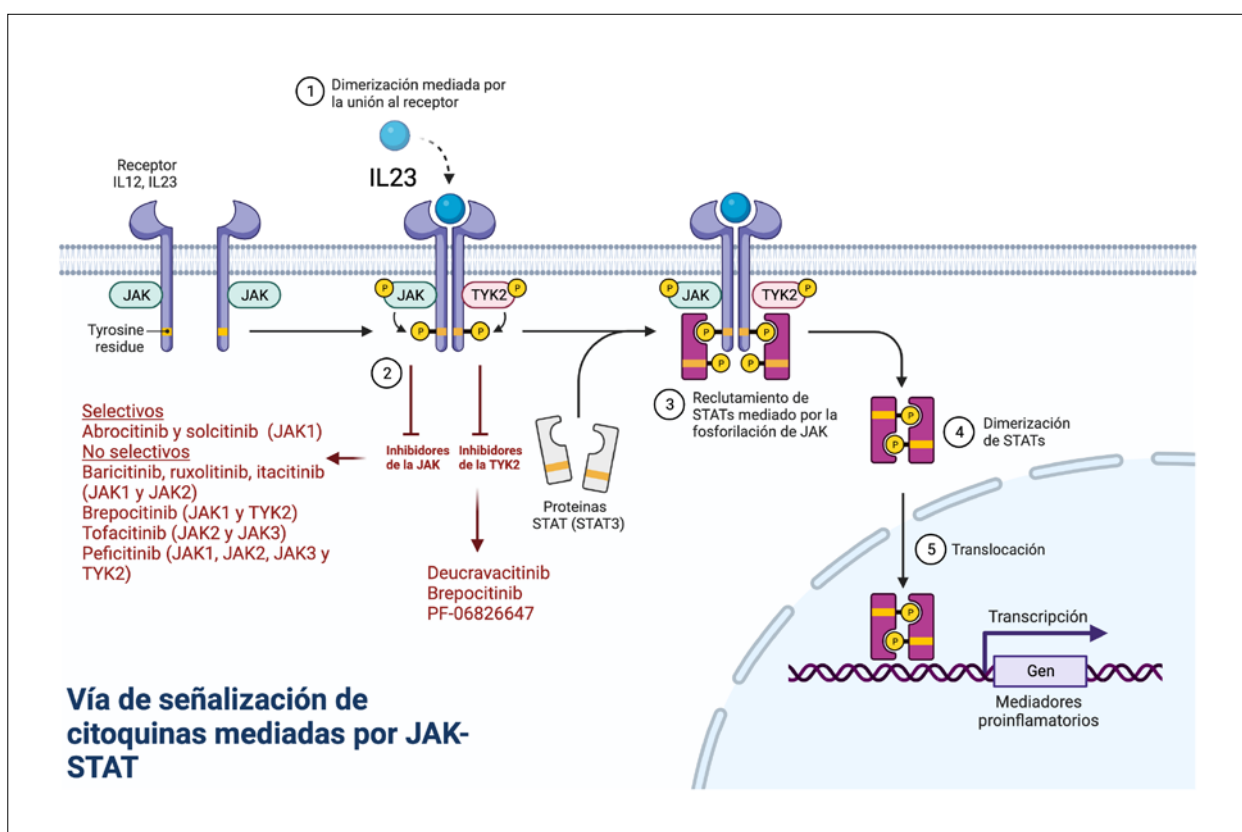


Figura 2. Vía de señalización de citoquinas mediadas por JAK-STAT. Inhibidores de la familia de las Janus Kinases.

Algunos de estos fármacos actúan sobre un único componente específico de esta vía, como abrocitinib (anti JAK1), solcitinib (anti JAK1) y deucravacitinib (anti TYK2), mientras que otros lo hacen inhibiendo varios componentes, como baricitinib, ruxolitinib, itacitinib (anti JAK1 y JAK2), brepocitinib (anti JAK1 y TYK2), tofacitinib (anti JAK2 y JAK3) y peficitinib (anti JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Todos ellos, excepto ruxolitinib, de aplicación tópica, se han empleado por vía oral para la psoriasis (14, 35).

Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer).

Tofacitinib es un potente inhibidor no selectivo de JAK1 y JAK3, con menor actividad contra JAK2 y TYK2. Actúa previniendo la activación de STAT y disminuyendo la producción de los mediadores proinflamatorios generados por IL-6, IL-15, interferón (IFN) α y γ a través de la inhibición de JAK1 (35).

Tofacitinib es el más inhibidor de JAK más estudiado para el tratamiento de la psoriasis en placas (36). Sin embargo, pese a su aprobación en artritis psoriásica y en artritis reumatoide, no fue aprobado para la indicación de psoriasis y no hay ensayos abiertos para esta indicación. En estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se encontraron tasas de respuesta (medidas como porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75) entre las semanas 16-24 del 39,5-54,3 % (a dosis de 5 mg dos veces al día) y del 59,2-81,1 % (a dosis de 10 mg dos veces al día (35, 36). Sin embargo, actualmente no hay ensayos clínicos abiertos para esta indicación (33).

En cuanto al perfil de seguridad, un elevado número de pacientes muestra una alteración analítica del perfil lipídico, con aumento del colesterol circulante total y lipoproteínas de baja densidad, aumento de los niveles de creatinina y disminución de la hemoglobina y linfocitos en sangre, aunque tofacitinib es generalmente bien tolerado (36). Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentemente notificados son: nasofaringitis, cefalea, diarrea, náuseas e infecciones de tracto respiratorio superior. En los ensayos clínicos de tofacitinib para la artritis reumatoide, se objetivó una mayor incidencia de infecciones oportunistas (incluida tuberculosis) a dosis de 10 mg/12h en comparación con 5 mg /12h (14, 36). Además, en las evaluaciones a largo plazo, se observó un aumento significativo de acontecimientos cardíacos, infecciones graves, neoplasias y exitus en pacientes con artritis y colitis ulcerosa. Recientemente, la FDA y la agencia europea del medicamento (EMA) han publicado advertencias sobre la seguridad de estos fármacos.

Peficitinib (ASP015K) (Smyraf®, Astellas Pharma).

El peficitinib muestra una mayor selectividad para JAK3 sobre JAK1, JAK2 y TYK2. La seguridad y eficacia terapéuticas de peficitinib se investigaron en un ensayo clínico de fase IIa, multicéntrico,

doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo durante 6 semanas en pacientes con psoriasis en placas (NCT01096862) (33). Se incluyeron un total de 124 pacientes con cinco ramas de tratamiento a diferentes dosis orales del fármaco (10, 25, 50 mg, 60 y 100 mg) y una con placebo. Como resultado, se observó que la gravedad general de la enfermedad se redujo significativamente después del tratamiento con peficitinib. Las mejoras fueron en gran medida dependientes de la dosis. También se informó que peficitinib tenía la capacidad de reducir el espesor epidérmico y la proliferación de los queratinocitos en las biopsias de piel. Los resultados fueron prometedores, si bien se trataba de un estudio a corto plazo (6 semanas), por lo que no es posible anticipar la efectividad a largo plazo o la seguridad de peficitinib en práctica clínica real. Por otra parte, peficitinib fue bien tolerado en la mayoría de los casos y no se registraron AA significativos (38). Este estudio se llevó a cabo en 2010 y actualmente no hay nuevos ensayos clínicos abiertos (33).

Baricitinib (Olmiant®, Eli Lilly).

Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (2018) y dermatitis atópica (2022). En cuanto al tratamiento de la psoriasis moderada a grave, encontramos datos preliminares de un ensayo de fase IIb (NCT01490632) a 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, a dosis de 2, 4, 8 y 10 mg una vez al día (39). Se incluyeron un total de 271 pacientes. A la semana 12, los grupos tratados con baricitinib presentaron mejoras significativas del PASI en comparación con el basal y alcanzaron mayores tasas respuesta para PASI 50 (excepto para la dosis de 2mg). Los mejores resultados se obtuvieron a mayores dosis. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 fue del 43% a dosis de 8mg. El 81% de estos respondedores mantuvieron su respuesta a lo largo de 24 semanas (39). Su desarrollo clínico en la psoriasis se encuentra actualmente detenido.

Abrocitinib (Cibinqo®, Pfizer).

Aprobado para la dermatitis atópica, abrocitinib es un inhibidor selectivo de JAK1. En 2015 se realizó un estudio de fase II con este fármaco para el tratamiento sistémico de la psoriasis (36). Se incluyeron un total de 59 pacientes tratados a diferentes dosis orales (200 mg al día, 400 mg cuatro veces al día y 200 mg dos veces al día). El objetivo primario consistía en medir el cambio en el PASI comparado con placebo a las 4 semanas. Sin embargo, se interrumpió su investigación (14,33).

Solcitinib (GlaxoSmithKline).

Solcitinib es un inhibidor selectivo de JAK1. En cuanto a su uso en psoriasis, se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase IIb con tres ramas de tratamiento (a dosis de 100, 200 y 400 mg)

comparado con placebo (14). A las 12 semanas de tratamiento, el 57% de los pacientes tratados a dosis de 400 mg alcanzaron un PASI 75. Sin embargo, solo el 13% de los pacientes tratados con 100 mg alcanzaron el objetivo primario, encontrando 3 AA graves (trombocitopenia grave) en dicho grupo, por lo que el estudio fue cancelado (33).

Itacitinib.

Itacitinib es un inhibidor no selectivo de JAK2. En un estudio de fase II controlado con placebo, se investigó su eficacia incluyendo un total de 50 pacientes en cuatro ramas de tratamiento. La eficacia fue evaluada como cambios en el PASI a los 28 días. No se recogieron los EA de manera sistemática y los datos del estudio no han sido publicados (31, 33).

Inhibidores selectivos de la tirosina quinasa 2 (TYK2). Deucravacitinib (Sotyktu®, Bristol Myers Squibb).

Los inhibidores selectivos de la TYK2 proporcionan una mayor selectividad que el resto de los inhibidores de la JAK, lo cual sugería que la inhibición de la TYK2 podría lograr un perfil de eficacia y seguridad más equilibrado que el obtenido con los otros inhibidores de JAK. Entre ellos destaca deucravacitinib (BMS-986165). Deucravacitinib es un inhibidor selectivo oral de la TYK2 que actúa sobre las vías de IL-12, IL-23 e interferón tipo 1 (40). Los resultados publicados de un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, han sido muy prometedores (41). En la semana 12, el 75% de los pacientes con deucravacitinib (12 mg al día) alcanzaron un PASI 75 frente al 7 % de los pacientes en la rama placebo. Se describieron AA en el 55-80 % de los pacientes en los grupos de intervención, porcentaje similar al grupo placebo (51%). Entre los AA más comunes se incluyeron: nasofaringitis, cefalea, diarrea, náuseas e infecciones del tracto urinario inferior. También se encontró un aumento de lesiones acneiformes en pacientes tratados con el fármaco. (40) Actualmente se encuentran abiertos varios ensayos clínicos en fase III (Tabla 1). Deucravacitinib ha sido recientemente aprobado por FDA con la indicación de psoriasis.

Inhibidores de la fosforilación de STAT3.

BTH (*benzo[b]tiofen-2-il-3-bromo-5-hidroxi-5-furan-2-ona*) se ha sugerido como un nuevo inhibidor de JAK/STAT. Es un análogo sintético de un compuesto natural derivado de una esponja marina (42). BTH inhibe la fosforilación de STAT3, evitando su translocación en el núcleo y reduciendo la proliferación de queratinocitos (42). STA-21 (Ocromicinona) se ha empleado por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis en un modelo de ratón y en un ensayo clínico de fase I/II (NCT01047943) en humanos. El tratamiento in vitro con STA-21 disminuye significativamente la translocación nuclear dependiente de citoquinas de STAT3 en queratinocitos humanos normales (43).

Agonistas del receptor de adenosina A3 asociado a la proteína Gi.

Los receptores de adenosina A3 son receptores acoplados a proteínas G involucrados en varias vías de señalización intracelulares. Regulan a la baja la vía de señalización NF-κB, disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-12, e inhibiendo la proliferación de linfocitos T (8). Piclidenoson (Can-Fite BioPharma) se encuentra en este grupo de fármacos. La eficacia de piclidenoson se ha demostrado en estudios clínicos de fase II. Los resultados de un ensayo de fase II controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego, en el que participaron 75 pacientes a los que se administró piclidenoson a dosis de 1, 2 o 4 mg dos veces al día, mostraron que sólo el grupo de 2 mg logró una mejoría frente al placebo en el cambio medio del PASI en las semanas 8 y 12; en particular, el PASI 50 fue alcanzado por el 35,3% de los 17 pacientes tratados con dosis de 2 mg (44). La incidencia de AA en el brazo de 1, 2 y 4 mg fue del 58,3 %, 17,6 % y 13,3 % respectivamente, en comparación con el 21,1% en el brazo placebo. Todos ellos fueron leves/moderados, excepto una exacerbación grave de la psoriasis (14, 44). El fármaco se encuentra en investigación en un ensayo de fase III controlado con placebo y comparador activo (apremilast) (NCT03168256) (33).

Agonistas inversos del receptor huérfano gamma T (RORγ T).

RORγT es un factor de transcripción necesario para la diferenciación de células Th17, regulando la expresión de IL-17A, IL-17F, IL-22 y del receptor de IL-23 (45). La mayoría de los fármacos agonistas inversos de RORγT se encuentran en un periodo muy precoz de investigación. Vimirogant (VTP-43742), en un estudio de fase IIa, demostró una reducción del PASI del 29% y 23% a las 4 semanas en pacientes que recibieron 700 mg y 350 mg respectivamente (18). Los AA incluyeron cefalea, flushing, elevación de las enzimas hepáticas elevadas y náuseas (18). El resto de fármacos se encuentran en fase precoz de investigación (fase II y fase I) (33).

Antagonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR1).

La esfingosina-1-fosfato (S1P) participa en la proliferación y supervivencia celular, migración, inflamación y angiogénesis. La regulación negativa del receptor S1P inhibe la proliferación de queratinocitos y previene migración de linfocitos de los ganglios linfáticos a la piel en la psoriasis (14). Ponesimod es un antagonista del S1PR1. En un estudio en fase II, el PASI75 se alcanzó a las 16 semanas en el 46% y 48% de pacientes que recibieron ponesimod a dosis de 20 mg y 40 mg respectivamente (14). Los AA incluyeron elevación de transaminasas, disnea, mareos y alteraciones en la conducción cardiaca, por lo que está contraindicado en cardiopatas (14).

Nuevas dianas moleculares.

Inhibidores de la catepsina S.

La catepsina S tiene un papel importante en la presentación de antígenos por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II y en la degradación de la matriz extracelular. Además, es responsable de la activación de la IL-36γ (46). Ausente en la piel humana normal, se ha encontrado expresión de catepsina S en los queratinocitos psoriásicos. Se están desarrollando inhibidores de las catepsinas (19).

Inhibidores de los canales de calcio activado por liberación de calcio (CRAC)

Las señales de calcio (Ca²⁺) juegan un papel fundamental en la función de las células inmunitarias: activación de los mastocitos, quimiotaxis de neutrófilos y proliferación de los queratinocitos psoriásicos (14, 48). Aunque se han propuesto como tratamiento, varios aspectos de seguridad limitan su uso: la expresión ubicua, la potencial disfunción del músculo esquelético y la posible inmunosupresión crónica (48). Se ha propuesto que CM2489 (CalciMedica) sea utilizado en el tratamiento de la psoriasis. Ha completado la fase I de un ensayo clínico para la psoriasis de moderada a grave (48). A pesar de que es el único inhibidor del canal CRAC testado en humanos, no se pueden extraer conclusiones sobre su utilidad por la falta de información pública (48).

Inhibidores de purina nucleósido fosforilasa (PNP).

La PNP es una enzima responsable de la fosforólisis de inosina, deoxinosina, guanosina y desoxiguanosina (dGuo). Su inactivación conduce a la elevación de los niveles de dGuo lo que provoca la apoptosis de células T en división (19). Los únicos PNPI que han demostrado actividad clínica son los análogos del estado de transición (TSA), entre los que destacamos la ulodesina (*DADMe-inmucilina-H*, BCX-4208, Roche). Actualmente no existen datos publicados sobre este agente (33).

CONCLUSIONES

Avances recientes en la comprensión de la patogenia de la psoriasis ha llevado al desarrollo de nuevas terapias que actúan sobre varias vías de señalización (8, 15, 19). Algunos de los fármacos descritos en esta revisión muestran un prometedor perfil de eficacia y seguridad, suponiendo una opción para expandir el arsenal terapéutico. A pesar de mostrar una menor eficacia que los fármacos biológicos, irrumpen como opción terapéutica para los pacientes no respondedores, parcialmente respondedores a otras terapias, y/o aquellos con determinadas preferencias personales, pudiendo ser empleados en monoterapia o en terapia combinada (tópicos y otros orales o biológicos). Asimismo, al poseer una estructura simple,

permiten su administración por vía oral/tópica y ofrecen una excelente relación costo-efectividad. En general, son fármacos bien tolerados, siendo la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior, los AA más prevalentes.

A excepción de Apremilast, que se viene empleando para el tratamiento de la psoriasis desde hace unos años, y deucravacitinib, aprobado en septiembre de 2022 por la FDA con esta indicación, el resto o han sido descartados para su uso en la psoriasis o se encuentran en diferentes estadios de investigación.

En definitiva, continúan emergiendo terapias sistémicas y tópicas novedosas para el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, el éxito de estos agentes depende de un buen perfil de eficacia y de seguridad que deberá determinarse en estudios futuros. Finalmente, el mejor entendimiento de las vías inflamatorias involucradas en la patogénesis de la psoriasis, pueden conducir a las estrategias terapéuticas eficaces en el manejo de esta enfermedad inflamatoria.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

L.M-C (Conceptualización, Investigación, Metodología, Redacción-borrador original), R. S-R (Conceptualización, Validación, Redacción-revisión y edición), M. L-V, H. F (Conceptualización, Validación, Redacción-revisión), E.D. (Conceptualización, Metodología, Supervisión, Validación, Redacción-revisión y edición). Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión publicada del manuscrito.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores no refieren ningún conflicto en relación con el artículo de interés.

- Luisa Martos-Cabrera: no refiere ningún conflicto en relación con el artículo de interés.
- Raquel Sampedro-Ruiz: no refiere ningún conflicto en relación con el artículo de interés.
- Mar Llamas-Velasco realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie, Ammirall, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Kyowa Kirin, Bristol-Myers y Boehringer-Ingelheim.
- Hortensia de la Fuente: no refiere ningún conflicto en relación con el artículo de interés.

- Esteban Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott/Abbvie, Almirall, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Bristol-Myers y Boehringer-Ingelheim.

FINANCIACIÓN

No.

BIBLIOGRAFÍA

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386(97): 983-994.
- Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2): 377-385.
- Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Psoriasis moderada: Propuesta de definición. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108(10): 911-917.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 377-390.
- Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JN. Psoriasis *Lancet*. 2021; 397(10281): 1301-1315.
- Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venerol*. 2020; 100(3): 55-65.
- Shobeiri SS, Khorrami M, Sankian M. Plaque-type psoriasis inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2021; 101(1): 108326.
- Talamonti M, D'Adamio S, Bianchi L, Galluzzo M. The role of pharmacogenetics in chronic plaque psoriasis: Update of the literature. *Mol Diagn Ther*. 2017; 21(5): 467-480.
- van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Coenen MJH, de Jong EMGJ. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018; 178(1): 86-94.
- Linares-Pineda TM, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, Calleja-Hernández MÁ. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res*. 2016; 113(1): 71-80.
- Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2017; 18(7): 631-638.
- Reid C, Griffiths C. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(3):70-80.
- Tang H, Jin X, Li Y et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 45-50.
- Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Montilla-López A et al. A scoping review on use of drugs targeting the JAK/STAT pathway in psoriasis. *Front Med*. 2022;(1)754116.
- Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2013; 18(7): 1-4.
- Thakur V, Mahajan R. Novel therapeutic target(s) for psoriatic disease. *Front Med*. 2022;9(1):712313.
- Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies. *J Dermatol*. 2021; 48(6): 761-777.
- Balogh EA, Bashyam AM, Ghamrawi RI, Feldman SR. Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020; 25(2): 89-100.
- Cervantes-Durán C, Velázquez-Hernández ME, Valentín-Escalera J, Bartolomé-Camacho MC, Rodríguez-Orozco AR, García-Pérez ME. Small molecules under development for psoriasis: on the road to the individualized therapies. *Arch Dermatol Res*. 2020; 312(9): 611-627.
- Hansen RB, Kavanaugh A. Novel treatments with small molecules in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(9):443.
- Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 inhibition in psoriasis. *Psoriasis*. 2021; 11(1): 21-29.
- Garcet S, Nogales K, Correa da Rosa J, Schafer PH, Krueger JG. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(3): 1010-1013.
- Strober B, Alikhan A, Lockshin B, Shi R, Cirulli J, Schafer P. Apremilast mechanism of efficacy in systemic-naïve patients with moderate plaque psoriasis: Pharmacodynamic results from the UNVEIL study. *J Dermatol Sci*. 2019; 96(3): 126-133.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1]). *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(1): 37-49.
- Paul C, Cather J, Gooderham M et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015; 173(6): 1387-1399.
- Aljefri YE, Ghaddaf AA, Alkhunani TA et al. Efficacy and safety of apremilast monotherapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022; 35(7): e15544.
- Herranz P, Trasobares L, Mateu A et al. Caracterización y resultados de pacientes tratados con apremilast en la práctica clínica habitual española: Resultados del estudio APPRECIATE. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112(9): 817-827.

28. Reich K, Korge B, Magnolo N et al. Quality-of-life outcomes, effectiveness and tolerability of apremilast in patients with plaque psoriasis and routine German dermatology care: Results from LAPIS-PSO. *Dermatol Ther.* 2022; 12(1): 203-221.
29. Van Voorhees AS, Stein Gold L, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: Results of a phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1): 96-103.
30. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1): 118.
31. Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Latest advances for the treatment of chronic plaque psoriasis with biologics and oral small molecules. *BTT.* 2021; 15(1): 247-253.
32. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L et al. Trial of roflumilast cream for chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2020; 383(3): 229-239.
33. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Acceso el 3 de enero 2023. <http://clinicaltrials.gov/>.
34. Liu X, Chen R, Zeng G et al. Determination of a PDE4 inhibitor Hemay005 in human plasma and urine by UPLC-MS/MS and its application to a PK study. *Bioanalysis.* 2018; 10(11): 863-875.
35. Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: a new oral therapy for psoriasis. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(2): 101-112.
36. Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L. Systemic treatment of psoriasis with JAK inhibitors: a review. *Dermatol Ther.* 2020; 10(1): 29-42.
37. Calautti E, Avallé L, Poli V. Psoriasis: a STAT3-centric view. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 171.
38. Papp K, Pariser D, Catlin M et al. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2015; 173(3): 767-776.
39. Papp KA, Menter MA, Raman M et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016; 174(6): 1266-1276.
40. Lé AM, Puig L, Torres T. Deucravacitinib for the treatment of psoriatic disease. *Am J Clin Dermatol.* 2022; 23(6): 813-822.
41. Papp K, Gordon K, Thaçi D et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018; 379(14): 1313-1321.
42. Xu X, Zhang HY. The immunogenetics of psoriasis and implications for drug repositioning. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 2650.
43. Miyoshi K, Takaishi M, Nakajima K, Ikeda M, Kanda T, Tarutani M et al. Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis: a clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(1): 108-117.
44. Cohen S, Fishman P. Targeting the A3 adenosine receptor to treat cytokine release syndrome in cancer immunotherapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13(1): 491-497.
45. Tang L, Yang X, Liang Y, Xie H, Dai Z, Zheng G. Transcription factor retinoid-related orphan receptor γ : a promising target for the treatment of psoriasis. *Front Immunol.* 2018; 9(1): 1210.
46. Cervantes-Durán C, Avalos-Viveros M, Torner L et al. The 5-HT1A receptor agonist, 8-OH-DPAT, attenuates long-lasting pain in imiquimod-induced psoriasis in mice. *Exp Dermatol.* 2022; 31(4): 600-607.
47. Yiu ZZ, Warren RB. Novel oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17(3): 191-200.
48. Steinckwich N, Myers P, Janardhan KS et al. Role of the store-operated calcium entry protein, STIM1, in neutrophil chemotaxis and infiltration into a murine model of psoriasis-inflamed skin. *FASEB J.* 2015; 29(7): 3003-3013.

Si desea citar nuestro artículo:

Martos-Cabrera L, Sampedro-Ruiz R, Llamas-Velasco M, de la Fuente H, Daudén E. Pequeñas moléculas: nuevos horizontes terapéuticos en la psoriasis. *An RANM.* 2023;140(02): 142-152. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev04

REVISIÓN

LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS: EL LADO OSCURO DEL ÉXITO

CARDIOVASCULAR TOXICITY OF ANTICANCER DRUGS: THE DARK SIDE OF SUCCESS

Juan Tamargo¹

1. Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Cardiotoxicidad;
Fármacos
anticancerosos;
Hipertensión;
Arritmias cardíacas;
Disfunción
ventricular.

Keywords:

Cardiotoxicity;
Anticancer drugs;
Hypertension;
Cardiac arrhythmias;
Ventricular
dysfunction.

Resumen

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la Unión Europea tras las enfermedades cardiovasculares, siendo responsable del 27% de todas las muertes. Los fármacos anticancerosos (FACs) presentan una pobre selectividad celular y un estrecho margen terapéutico, por lo que pequeños aumentos en sus niveles plasmáticos conduce a la aparición de reacciones adversas (RAs) en múltiples tejidos. Los FACs pueden producir un amplio rango de reacciones adversas cardiovasculares (denominadas cardiotoxicidad) que aumentan la morbilidad e incluso pueden conducir a la muerte de algunos pacientes en los que el fármaco había curado el cáncer. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la edad, y dado que hasta dos tercios de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, en esta población van a coexistir el cáncer, las enfermedades cardiovasculares cuya incidencia aumenta con la edad y la cardiotoxicidad producida por los FACs. El diagnóstico, pronóstico, seguimiento y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por los FACs representa un reto en la clínica diaria que hace imprescindible el trabajo en equipo entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos. Las guías de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicadas representan la primera experiencia de este trabajo conjunto para abordar de forma integral la cardiotoxicidad producida por los FACs.

Abstract

Cancer represents the second cause of death in the European Union after cardiovascular diseases, accounting for 27% of all deaths. Anticancer drugs (ACDs) have poor cell selectivity and a narrow therapeutic margin, in such a way that small increases in their plasma levels lead to the appearance of adverse reactions in multiple tissues. The FACs can produce a wide range of adverse cardiovascular reactions (named cardiotoxicity) that increase morbidity and can even lead to death in some patients whose cancer has been cured by the ACD. The risk of cardiotoxicity increases with age, and since up to two-thirds of cancer patients are older than 65 years of age, cancer, cardiovascular diseases whose incidence increases with age and CAD-induced cardiotoxicity will coexist in this population. The diagnosis, prognosis, follow-up, and treatment of cardiotoxicity induced by CAFs represent a challenge in daily clinical practice that makes teamwork among cardiologists, oncologists, and hematologists essential. The recent guidelines on cardio-oncology of the European Society of Cardiology represents the first experience of this joint work to comprehensively address the cardiotoxicity due to anticancer drugs.

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la Unión Europea tras las enfermedades cardiovasculares, siendo responsable del 27% de las muertes anuales. En los últimos años los avances en el conocimiento de la biología de las células cancerosas y de las vías de señalización implicadas en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, se han traducido en cambios dramáticos en el tratamiento del cáncer, que

han conducido a una disminución de la morbimortalidad de algunas formas de cáncer y un incremento progresivo de pacientes supervivientes del cáncer (1,2). Hoy disponemos de más de 300 de fármacos anticancerosos (FACs) que se administran, por lo general, en combinación con otros que presenten mecanismos de acción diferentes, pero complementarios, y asociados con la radioterapia y/o la cirugía, para así aumentar las tasas de curación y reducir las recidivas y la posible aparición de resistencias mucho más frecuentes cuando los FAC se utilizan en monoterapia.

Autor para la correspondencia

Juan Tamargo

EL PROBLEMA DE LA CARDIOTOXICIDAD

El tratamiento del cáncer representa el mayor grado de complejidad dentro de la terapéutica farmacológica.

Mientras que en la mayoría de los procesos patológicos la respuesta farmacológica es la resultante de la interacción fármaco-receptor (paciente), en pacientes con cáncer la respuesta es la resultante de la interacción del FAC con su receptor localizado tanto en las células

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad y producida por los fármacos anticancerosos

Patología	Fármacos que la producen
Arritmias cardíacas	
Bradicardia sinusal	AcMo (ipilimumab, ofatumumab, rituximab, trastuzumab), alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, citarabina, cladribina, fluorouracilo, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitoxantrona), bortezomib, etopósido, lenalidomida, leuprolida, mitoxantrona, paclitaxel, panobinostat, talidomida, trióxido de arsénico Inhibidores de TK: alectinib, bosutinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, trametinib
Bloqueo AV	Antraciclinas, bortezomib, bosutinib, ciclofosfamida, dasatinib, interferones, nilotinib, pentostatina, talidomida, taxanos (paclitaxel, docetaxel), trióxido de arsénico, vinblastina Inhibidores de ALK y CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1/PD-L1 (atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab)
Fibrilación auricular	AcMo (alemtuzumab, atezolizumab, avelumab, bevacizumab, blinatumomab, daratumumab, durvalumab, ipilimumab, isotuximab, nivolumab, obinutuzumab, pembrolizumab, rituximab, trastuzumab). Aldeleukina, alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, dacarbazina, ifosfamida, melfalán), amsacrina, antimetabolitos (azatidina, capecitabina, citarabina, clofarabina, fluorouracilo, gemcitabina, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona), etopósido, interleukina-1, midostaurina, mitotano, romidepsina, taxanos, trióxido de arsénico Inmunomoduladores: aldeleukina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida Inhibidores de la aromatasa, GnRH (degarelix) y de la síntesis de andrógenos (abiraterona) Inhibidores de TK: acalabrutinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, cabozantinib, cetuximab, carfilzomib, dasatinib, ibrutinib, imatinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, panobinostat, ponatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vemurafenib, zanubrutinib
Prolongación del QT (>440ms en hombres; >460 ms en mujeres)	Eribulina, midostaurina, romidepsina, trifluridina/tipiracilo, vorinostat Inhibidores de TK: afatinib, axitinib, belinostat, bortezomib, bosutinib, brigatinib, carbozantinib, carfilzomib, ceritinib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, dovitinib, encorafenib, entrectinib, gilteritinib, ivosidenib, lapatinib, lenvatinib, osimertinib, panobinostat, regorafenib, rucaparib, ribociclib, selipercatinib, sorafenib, vemurafenib Terapia de privación androgénica: antiandrógenos (abiraterona, apalutamida), antiestrógenos (abarelix), análogos (goserelina, leuprolida, triptorelina) y antagonistas de GnRH (abarelix, degarelix) Prolongan el QT e inducen torsades de pointes: aclarubicina, gasdegib, nilotinib, osimertinib, oxaliplatino, pazopabib, sunitinib, toremifeno, trióxido de arsénico, vandetanib
Taquicardias supraventriculares	AcMo (blinatumomab, elotuzumab, ofatumumab, nivolumab, obinutuzumab, rituximab), alquilantes (bendamustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, platinos), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo, metotrexato), antraciclinas (doxorubicina), IL-2, pegaspargasa, panobinostat, tiotepa, vinblastina Inhibidores de TK: bortezomib, carfilzomib, dasatinib, panobinostat, ponatinib, temsirolimus,

cancerosas como en las células sanas del paciente. Sin embargo, los FACs presentan una pobre selectividad celular y un estrecho margen terapéutico, de tal forma que pequeños aumentos en sus niveles plasmáticos conduce a la aparición de reacciones adversas (RAs)

en múltiples tejidos. En este artículo nos referiremos a las RA cardiovasculares, a las que englobamos con el nombre de cardiotoxicidad. La Tabla 1 resume las principales formas de cardiotoxicidad y los FACs que más frecuentemente las producen (3-5).

Taquicardias ventriculares	AcMo (nivolumab, rituximab), alquilantes (bendamustina, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato), antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina), IL-2, paclitaxel, romidepsina, trióxido de arsénico Inhibidores de TK (bortezomib, carfilzomib, dasatinib, ibrutinib, romidepsina)
Muerte súbita	Alquilantes, antraciclinas, inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1, nilotinib, pentostatina, trióxido de arsénico
Patología vascular	
Hipertensión arterial sistémica	AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, daratumumab, elotuzumab, ibrutumomab, isotuximab, obinutuzumab, ofatumumab, pembrolizumab, ramucirumab, rituximab, trastuzumab emtansina), alcaloides de la vinca, alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, tiotepa), antimetabolitos (capecitabina, decitabina), bexaroteno, docetaxel, everolimus, interferones, lenalidomida, panobinostat, pomalidomida, temsirolimus Inhibidores de TK: acalabrutinib, axitinib, binimetinib, bortezomib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, carfilzomib, cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, ibrutinib, idelalisib, lenvatinib, lorlatinib, nilotinib, panobinostat, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, trametinib, vandetanib, vemurafenib, ziv-aflibercept) TDA: abiraterona, agonistas/antagonistas de GnRH, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa Crisis hipertensivas (potencialmente mortales): carfilzomib, ponatinib
Hipertensión arterial pulmonar	Ciclofosfamida, inhibidores de BCR-ABL (bosutinib, dasatinib, imatinib, ponatinib), carfilzomib, mitomicina C, talidomida (la mayoría de estos fármacos producen enfermedad veno-oclusiva pulmonar)
Hipotensión arterial	AcMo (alemtuzumab, blinatumomab, cetuximab, elotuzumab, ibrutumomab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab), alcaloides de la vinca, aldesleukina, alquilantes (bendamustina, busulfán, carmustina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, temozolomida), analogos de GnRH (leuprorelina, triptorelina), antimetabolitos (azacitidina, capecitabina, clofarabina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, nelarabina, pentostatina), interferones, IL-2, lenalidomida, mitotano, pomalidomida, talidomida, taxanos, trabectedina, tretinoína, trióxido de arsénico Inhibidores de topoisomerasa II (amsacrina, etopósido, tenipósido) y de TK (bortezomib, carfilzomib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, ixazomib, vemurafenib)
Vasculopatías	Aneurismas y disecciones arteriales: AcMo (bevacizumab, ramucirumab), inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, sunitinib), everolimus Enfermedad arterial periférica: nilotinib, ponatinib (oclusión arterial) Fenómeno de Raynaud: alcaloides de la vinca, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatinos, pirimidinas Microangiopatía trombótica: carfilzomib, dasatinib Vasculitis: bortezomib, inhibidores de BCR-ABL (bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib), BRAF (cobimetinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib), PD-1/PDL-1 y VEGF, interferones, pentostatina, rituximab, tretinoína, trióxido de arsénico

Patología cardíaca	
Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca	AcMo (adotrustuzumab emtansine, bevacizumab, isatuximab, obinutuzumab, ofatumumab, pertuzumab, rituximab, trastuzumab), alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, melfalán, tiotepa), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, clofarabina, gemcitabina, fludarabina, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona), bleomicina, estramustina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida, taxanos, temsirolimus, tretinoína Inhibidores de TK: bortezumib, binimetinib, carfilzomib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, trametinib) Terapia hormonal: abiraterona, antagonistas de receptores androgénicos, inhibidores de aromatasa
Miocarditis/Cardiomiopatía:	Amsacrina, ciclofosfamida (miocarditis hemorrágica), citarabina, dasatinib, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, nivolumab, tiotepa, tretinoína Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1
Pericarditis (derrame pericárdico)	Alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, melfalán), antimetabolitos (citarabina, clofarabina, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (mitoxantrona), bleomicina, docetaxel, IL-2, inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y de TK (bortezumib, bosutinib, carfilzomib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, nilotinib, ponatinib, temsirolimus), trastuzumab, tretinoína, trióxido de arsénico
Síndromes coronarios (angina de pecho, infarto de miocardio, vasoespasm coronario*)	AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, ibritumomab, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab, trastuzumab), alcaloides de la vinca, alquilantes (bendamustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, platinos: antimetabolitos (capecitabina, citarabina, fluorouracilo, pentostatina), antraciclinas (idarubicina), bexaroteno, bleomicina, estramustina, etopósido, IL-2, taxanos, temsirolimus, tenipósido, tretinoína Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y TKs: axitinib, bortezumib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, dasatinib, dovitinib, imatinib, lenvatinib, nilotinib, panobinostat, pazopanib, ponatinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tofacitinib Inmunomoduladores: lenalidomida, pomalidomida, talidomida TDA: abiraterona, antagonistas de GnRH y de receptores androgénicos, inhibidores de aromatasa Producen vasoespasm coronario: alcaloides de la vinca, antimetabolitos, cisplatino, interferones, IL-2
Ruptura de placa de ateroma	TDA (agonistas de GnRH, nilotinib), ponatinib
Accidentes tromboembólicos	
Trombosis arterial (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y vasculares periféricos)	AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, elotumumab, ramucirumab), alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, melfalán, platinos, temozolomida), antimetabolitos (fluorouracilo, pemetrexed, tegafur), bleomicina, epirubicina, pegaspargasa, temsirolimus, tretinoína Inmunomoduladores: aldesleukina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y TK (axitinib, abemaciclib, bortezumib, dasatinib, ibrutinib, lenvatinib, nilotinib, palbociclib, ponatinib, pazopanib, ribociclib, vandetanib) Terapia hormonal: análogos de GnRH, antiandrogénicos, inhibidores de la aromatasa, progestágenos, SERM

Tromboembolismos venosos (trombosis venosa, embolia pulmonar y tromboflebitis).	AcMo (bevacizumab), alcaloides de la vinca, aldesleukina, alquilantes (busulfán, carmustina, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, platinos, temozolomida), antimetabolitos (capecitabina, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, epirubicina), bleomicina, eribulina, estramustina, everolimus, pegaspargasa, taxanos, temsirolimus, tretinoína, vorinostat Inmunosupresores: lenalidomida, pomalidomida, talidomida Anti TK: axitinib, binimetinib, borteomib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, ertotinib, ibrutinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, regorafenib, romidepsina, sorafenib, sunitinib, trametinib, vandetanib, vorinostat, ziv-aflivercept Terapia hormonal: agonistas/antagonistas de GnRH, antagonistas de los receptores de andrógenos, antiestrógenos, inhibidores de aromatasa, tamoxifeno
Alteraciones metabólicas (factores de riesgo cardiovascular)	
Hiperglucemia	Agonistas de la GnRH, AcMo (brentuximab vedotina, daratumumab), asparaginasa, busulfán, lenalidomida, pentostatina, pomalidomida, TDA, trióxido de arsénico, SERM Inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus) y otras TK (alectinib, brigatinib, carfilzomib, ceritinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, lorlatinib, nilotinib, ponatinib, trametinib, vorinostat)
Dislipidemia	Asparaginasa, bexaroteno, ciclosporina, inhibidores de aromatasa CTLA-4 y PD-1/PD-L1, mitotano, pegaspargasa, SERM, TDA, tretinoína Inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus) y de TK (alectinib, brigatinib, ceritinib, copanlisib, crizotinib, duvelisib, idelalisib, lorlatinib, nilotinib, ruxolitinib)

Abreviaturas. AcMo: anticuerpos monoclonales. ALK: quinasa del linfoma anaplasico. BCR-ABL: quinasa BCRABL ligada a la anormalidad del cromosoma Philadelphia. BRAF: serina/treonina-proteína quinasa B-Raf. CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico. GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas. ICIs. Inhibidores de puntos de control inmunitario (CTLA-4, PD-1/PD-L1). IL-2: interleukina 2. PD-1: receptor 1 de muerte programada; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada. SERM: moduladores selectivos del receptor estrogénico. TDA: terapia de privación antiandrogénica. TK: tirosina quinasa. VEGF: factor de crecimiento endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial.

En la actualidad la cardiotoxicidad representa una de las más graves complicaciones de los FACs y su importancia aumenta con el progresivo incremento de los pacientes que sobreviven al cáncer. Puede aparecer de forma inmediata (cardiopatía isquémica asociada a fluoropirimidinas) o diferida [insuficiencia cardíaca (IC) que aparece meses-años después del tratamiento con antraciclinas] y conlleva un aumento de la morbimortalidad, pudiendo darse la gran paradoja de que el del paciente canceroso fallezca como consecuencia de la cardiotoxicidad producida por el FAC que le ha curado. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la edad, y dado que hasta un 65% de los pacientes con cáncer tienen >65 años, en esta población van a coexistir el cáncer, las ECVs cuya incidencia aumenta con la edad y la cardiotoxicidad producida por los FACs. Es importante señalar que las terapias dirigidas también producen cardiotoxicidad. Ello no es una sorpresa, sino consecuencia de que la diana de los FACs son receptores y vías de señalización que se encuentran no sólo en células cancerosas, sino también en células del

aparato cardiovascular; es decir, que la cardiotoxicidad es un ejemplo de efectos “off-target” de los FACs. Un ejemplo es la vía neuroregulina 1-receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) que juega un importante papel en la cardiogénesis (trabeculación ventricular, formación del sistema de conducción cardíaco y de las válvulas aurículo-ventriculares) y ejerce efectos cardioprotectores en situaciones de estrés (disminuye el remodelado cardíaco, el área de necrosis post-infarto de miocardio, la disfunción mitocondrial, la producción de radicales libres y la apoptosis de los cardiomiocitos), y aumenta la función sistólica, facilita los procesos de autofagia e incrementa la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial y la producción de NO (Figura 1). No es pues de extrañar que el bloqueo de esta vía cardioprotectora (p.ej. con trastuzumab) conduzca a una disfunción del ventrículo izquierdo (DV) y a la aparición de IC, vasoconstricción e hipertensión arterial. Por tanto, la cardiotoxicidad representa un ejemplo de la pobre selectividad celular y estrecho margen terapéutico de los FACs.

Tabla 2.- Principales mecanismos implicados en la cardiotoxicidad inducida por fármacos anticancerosos

Alteraciones en la $[Ca^{2+}]_i$	Antraciclinas, taxanos, trióxido de arsénico Inhibidores de CaMKII: antraciclinas, ibrutinib
Alteraciones hidroelectrolíticas	Hipopotasemia/hipomagnesemia: aumenta el riesgo de prolongación del QTc). AcMo (cetuximab, panitumumab), amsacrina, bendamustina, inhibidores de TK (bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, panobinostat), lenalidomida, pomalidomida
Alteraciones mitocondriales (aumento de ERO)	Alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida), antraciclinas (doxorrubicina), antimetabolitos, bortezomib, mitomicina, inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab) y VEGF/VEGFR, sunitinib
Alteraciones en la respuesta inflamatoria	Translocación de NF- κ B con liberación de citocinas proinflamatorias: AcMo (alemtuzumab, rituximab, trastuzumab), aldesleukina, alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida, melfalán), antraciclinas, antimetabolitos (fluoruracilo, gemcitabina), bleomicina, IL-2, inhibidores de TK (belinostat, dasatinib, imatinib, panobinostat, romidepsina, vorinostat), taxanos, tretinoína Sobreactivación de células T contra tejidos cardiovasculares: inhibidores de puntos de control inmunitario [AcMo inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) y de la vía PD-1/PD-L1 (atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab)]
Alteraciones del tono autonómico	Aumento del tono vagal: talidomida Inhibición del tono simpático: antimetabolitos
Apoptosis de los cardiomiocitos	Antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo), antraciclinas, complejos de platino, inhibidores de TKs (sorafenib, sunitinib)
Bloqueo de corrientes iónicas cardiacas	I_{Kr} : flutamida, inhibidores de TK (belinostat, cetuximab, crizotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib panobinostat, pazopanib, ribociclib, romidepsina, sunitinib, sorafenib, vandetanib, vemurafenib, vorinostat), tamoxifeno, trióxido de arsénico I_{Ks} : antraciclinas, trióxido de arsénico $I_{Ca,L}$: cisplatino, antimetabolitos I_{Na} : taxanos

Bloqueo de vías cardioprotectoras	MAPK/ERK: ibrutinib, inhibidores de RAF (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) Inhibidores de NRG-1/HER2; AcMo (pertuzumab, trastuzumab) e inhibidores de TK (afatinib, erlotinib, lapatinib, neratinib, tirotinib, tucatinib) PI3K-Akt: inhibidores de BTK (acalabrutinib, Ibrutinib) Proteína cinasa S6 ribosomal: sunitinib VEGF: AcMo (aflibercept, bevacizumab, ramucirumab) inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib ponatinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib)
Cardiopatía isquémica	Vasoconstricción/vasoespasmo y/o trombosis coronaria: ver Tabla 1
Cardiotoxicidad directa: miocarditis, pericarditis	Ver Tabla 1
Disfunción endotelial	Apoptosis endotelial: bortezomib, inhibidores VEGF/VEGFR (AcMo: bevacizumab, ramucirumab, tivozanib), inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib lenvatinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib), talidomida, taxanos Aumento en la expresión de angiotensina II: inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab) y PDGFR (axitinib, imatinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, regorafenib, sorafenib) Aumento en la expresión de ET-1: fluorouracilo, inhibidores de EGFR (cetuximab, panitumumab) y VEGF/VEGFR Inhibición de la expresión de NOSe: antimetabolitos, inhibidores de ALK (alectinib, brigantini, ceritinib, crizotinib, lorlatinib), EGFR (osimertinib), HER2 (trastuzumab), VEGF/VEGFR
Hipertrofia/fibrosis cardiaca	Antraciclinas, alquilantes, gemcitabine, sunitinib, trióxido de arsénico
Liberación de mediadores	Adenosina: antimetabolitos Histamina: doxorubicina, paclitaxel TNF-: cisplatino, inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab), inmunosupresores (talidomida), TDA
Miocarditis/pericarditis	Ver Tabla 1

Abreviaturas. AAS. Androgenic-anabolic steroids. AcMo: anticuerpos monoclonales. ALK: quinasa del linfoma anaplásico. BTK: tirosina quinasa de Bruton. CaMKII: Ca^{2+} /calmodulina proteína cinasa II. CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico. EGFR/HER1: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1. ERO: especies reactivas de oxígeno. ET-1: endotelina 1. HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. ICa,L: corriente de entrada de calcio a través de los canales L. IKr/IKs: componentes rápido y lento de la corriente rectificadora tardía de salida de potasio. IL-2: interleukina-2. INa: corriente rápida de entrada de sodio. MAPK/ERK: proteína cinasas activadas por mitógenos. NF- κ B: factor nuclear kappa B. NOSe: óxido nítrico sintasa endotelial. NRG-1/HER2: neuroregulina 1/receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. PD1: receptor 1 de muerte programada. PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada. PI3K-Akt: fosfatidilinositol 3-quinasa-proteína quinasa B. TDA: terapia de privación androgénica. TK: tirosina quinasa. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. VEGF: factor de crecimiento endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial.

La cardiotoxicidad puede producirse por múltiples mecanismos algunos de los cuales se resumen en la Tabla 2, teniendo presente que muchos fármacos modulan múltiples vías simultáneamente y que existen marcadas diferencias entre fármacos de una misma familia.

En la figura 1 presentamos que la cardiotoxicidad es la resultante de la interacción entre: a) el cáncer que puede alterar las propiedades de las células cardíacas de forma bien distinta según el tipo y/o estadificación del cáncer; b) los FACs, que producen múltiples alteraciones en las propiedades eléctricas, estructurales y mecánicas cardíacas, formando un sustrato patológico; y c) las características del paciente (p.ej., edad, presencia de

factores de riesgo cardiovascular, otras comorbilidades cardiovasculares o no).

LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS AUMENTAN EL RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD

Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer presentan interacciones medicamentosas que son responsables de un 20-30% de todas las RAs y un 4% de las muertes hospitalarias. Ello no es una sorpresa si pensamos que el cáncer aparece con frecuencia en pacientes mayores que presentan otras comorbilidades cardiovasculares

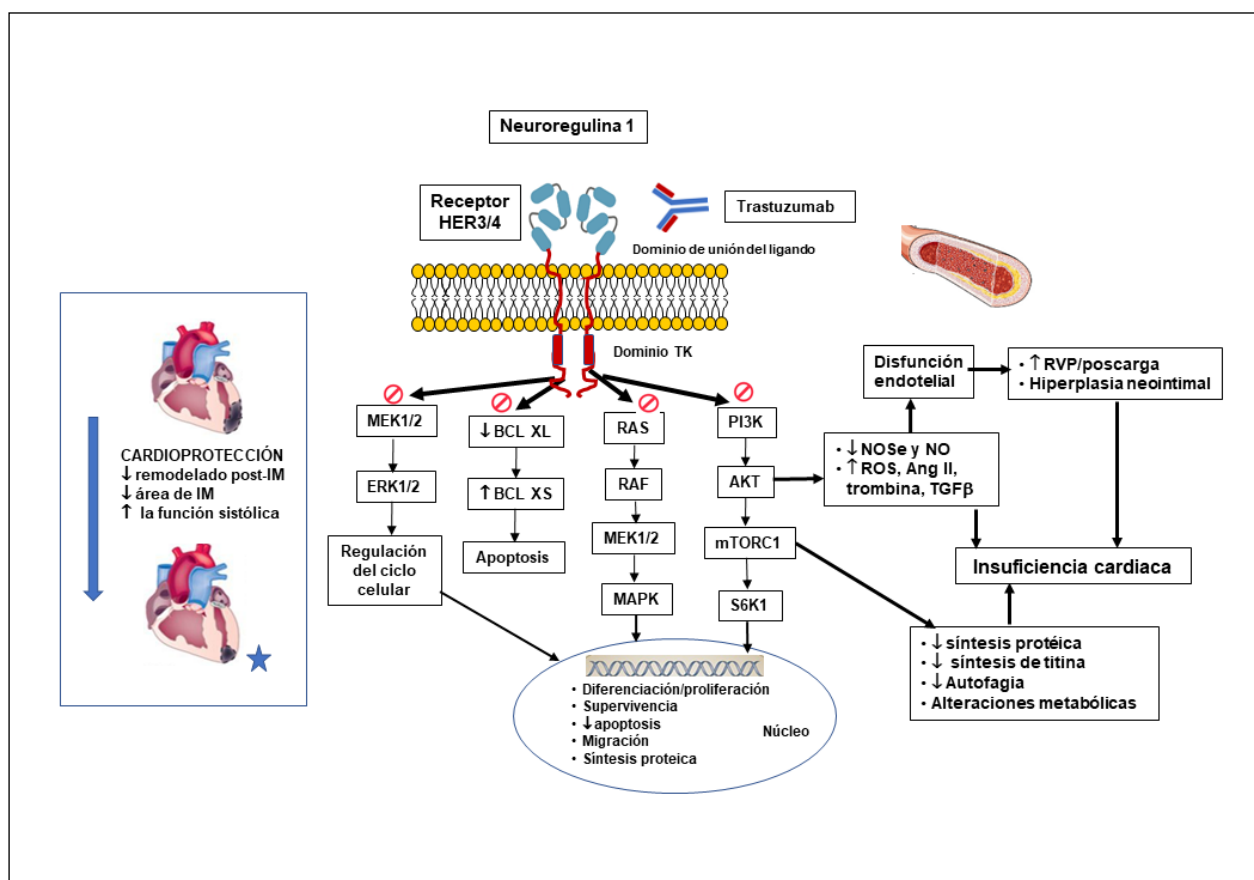


Figura 1. Mecanismos implicados en la cardiotoxicidad producida por trastuzumab. La estimulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3 y/o 4 (HER3/4) conduce a nivel del aparato cardiovascular a la activación de diversas vías de señalización (MEK1/2- ERK1/2, Ras-Raf-MEK1/2-MAPK, PI3K/akt-mTORC1-S6K1) que regulan el ciclo celular, la síntesis proteica (p.ej. de proteínas contráctiles cardíacas) y la apoptosis. El resultado a nivel cardíaco es un efecto cardioprotector, que reduce el área de infarto y el remodelado ventricular posinfarto y aumenta la función sistólica. A nivel vascular, PI3K/Akt aumenta la producción de óxido nítrico mejorando la función endotelial e inhibe la producción de radicales libres, angiotensina II o endotelina-1 que producen efectos vasoconstrictores y proliferativos (favorecen la hiperplasia neointimal) y de TGF- β , un importante factor fibrogénico; todo ello se traduce en una respuesta vasodilatadora que reduce la poscarga cardíaca y mejora la función ventricular. Lógicamente, el bloqueo de la vía neuroregulina-HER3/4 bloquea estos efectos cardio y vasculoprotectores, lo que conduce a la aparición de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, aumento de las resistencias vasculares periféricas e hipertensión arterial. Abreviaturas. AngII: angiotensina II. BCL XL/XS: proteínas antiapoptóticas. ERK1/2: cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2. IM: infarto de miocardio. MAPK: proteína cinasas activadas por mitógenos. MEK1/2: MAP quinasa quinasa. mTORC1: complejo sensible a rapamicina. NO: óxido nítrico. NOSe: óxido nítrico sintasa endotelial. PI3K/Akt: fosfatidil inositol 3-quinasa/ proteína quinasa B. RVP: resistencias vasculares periféricas. TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

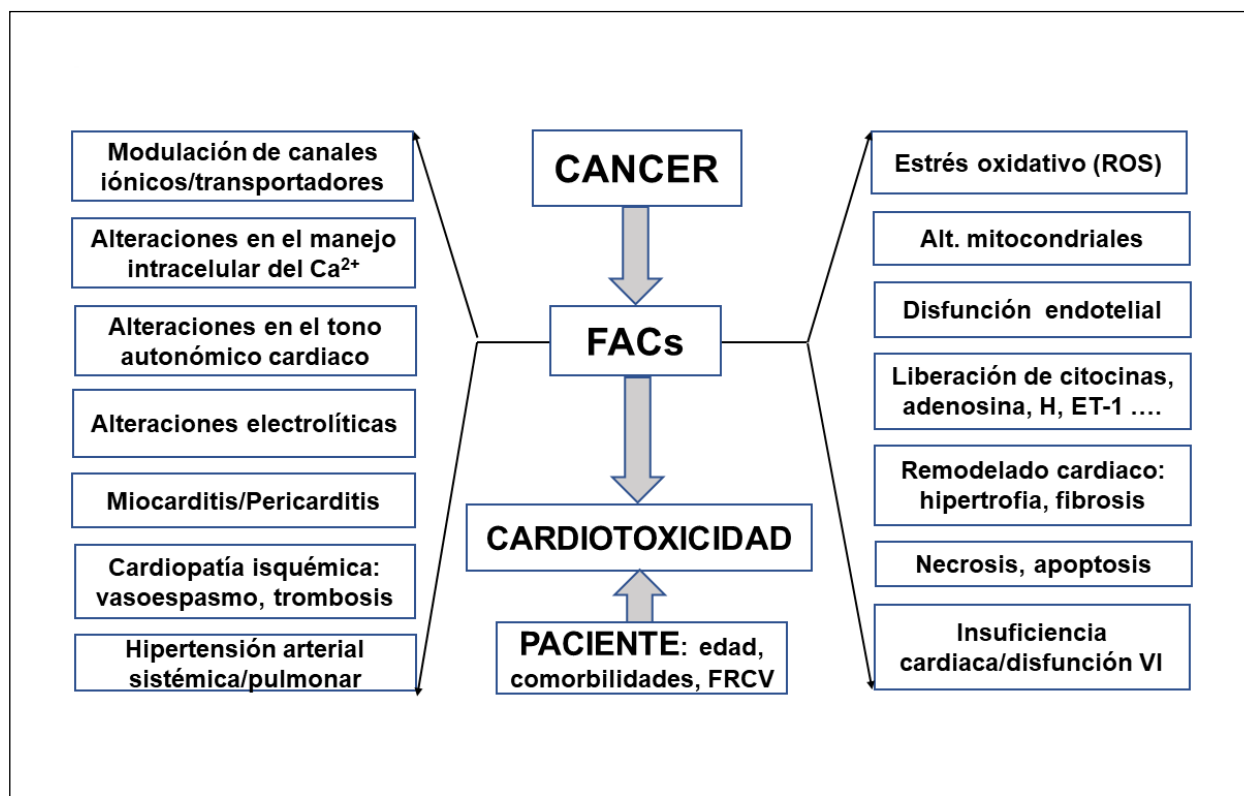


Figura 2. Mecanismos implicados en la génesis de la cardiotoxicidad producida por los fármacos anticancerosos. La cardiotoxicidad esla resultante de la interacción entre el cáncer (tipo, estadio) que puede alterar las propiedades electromecánicas cardíacas, los fármacos anticsancerosos que producen cualquier tipo de manifestaciones de cardiotoxicidad y las características del paciente (edad, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades previas cardiovasculares o no).

Abreviaturas. FACs: fármacos anticancerosos. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. ET-1: endotelina 1. H: histamina. ROS: especies reactivas del oxígeno. VI: ventrículo izquierdo.

que deben ser tratadas, un deterioro de la función hepática y/o renal (que aumentan la exposición al FAC) y reciben múltiples fármacos (polifarmacia), muchos de ellos para mitigar las RAs de los FACs, p.ej. antieméticos, antibióticos y/o antifúngicos, analgésicos, opioides o antidepresivos. Además, el paciente canceroso consume medicamentos de venta libre (OTC) y remedios herbales (que pueden interactuar con los medicamentos prescritos) sin el conocimiento del médico.

Las interacciones pueden ser farmacodinámicas (un fármaco aumenta/disminuye la respuesta a otro fármaco) o farmacocinéticas (un fármaco modifica la absorción, distribución, biotransformación y excreción de otro fármaco) (6,7). La mayoría (80%) de las interacciones implican cambios en la biotransformación y excreción hepática o renal de los FACs que se traducen en un aumento en los niveles plasmáticos y la incidencia de RAs (incluida la cardiotoxicidad) de los FACs. Un ejemplo se ilustra en la Tabla 3 que muestra tres hechos importantes: a) que un gran número de FACs se biotransforman a través del citocromo P450 (CYP) 3A4; b) esta isoforma es inhibida por fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de las complicaciones del tratam-

iento anticanceroso, lo que podrían incrementar los niveles plasmáticos de los FACs y la incidencia de cardiotoxicidad; y c) un número importante de fármacos que se utilizan en el tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares son sustratos del CYP3A4 compitiendo en su biotransformación con la de los FACs. Sería pues de esperar que tanto los inhibidores como los sustratos del CYP3A4 incrementen los niveles plasmáticos y el riesgo de cardiotoxicidad de los FACs que se biotransforman a su través. Pero el problema se complica ya que también podrían disminuir la formación de metabolitos activos y conducir al fracaso terapéutico de FACs que deben ser previamente biotransformados para ser activos (capecitabina, tegafur) o cuyos metabolitos son incluso más potentes que el fármaco original [SN-38 es 100-1000 veces más potente que el irinotecan; endoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno que son 30-100 veces más potentes que tamoxifeno). Por el contrario, los inductores de CYPs pueden disminuir los niveles plasmáticos y efectividad de los FACs, aunque podrían aumentar los niveles plasmáticos de los metabolitos activos tóxicos. La guía de Cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) recientemente publicadas resumen las principales interacciones de los FACs (5).

Tabla 3.- Interacciones mediadas a través del citocromo P450 CYP3A4

FACs biotransformados a través del CYP3A4	Fármacos prescritos en pacientes con cáncer que inhiben el CYP3A4	Fármacos cardiovasculares sustratos del CYP3A4
Alcaloides de la vinca, abemaciclib, abiraterona, acalabrutinib, alectinib, apalutamida, axitinib, bexaroteno, bicalutamida, bortezomib, bosutinib, brentuximab vedotin, brigatinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, ciclofosfamida, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dabrafenib, darolutamida, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, dutasterida, duvelisib, encorafenib, enzalutamida, erlotinib, etopósido, everolimus, exemestano, fedratinib, fulvestrant, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelasilib, ifosfamida, imatinib, irinotecán, ivosidenib, ixazomib, lapatinib, lenvatinib, larotrectinib, letrozol, lorlatinib, midostaurina, mitoxantrona, neratinib, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, paclitaxel, palbociclib, panobinostat, pazopanib, pomalidomida, ponatinib, regorafenib, ribociclib, romidepsin, ruxolitinib, sonidegib, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, temsirolimus, tenipósido, tetrinoína, tiotepa, tivozanib, topotecán, toremifeno, trabectedina, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, venetoclax	Antibióticos: fluoroquinolonas (ciprofloxacino), macrólidos (claritromicina, eritromicina, troleandomicina, telitromicina) AD: Aprepitant, cimetidina Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona Antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol) Ciclosporina Inh de la proteasa del HIV (amprenavir, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir...) Infecciones por el VHC (boceprevir, paritaprevir, telaprevir) Fármacos cardiovasculares: amiodarona, diltiazem, verapamil Zumo de pomelo	Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamil Antiarrítmicos: amiodarona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, lidocaína Antitrombóticos: apixabán, clopidogrel, edoxabán, fenprocumona, rivaroxabán, ticagrelor, warfarina Estatinas (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) Otros: bosentán, cilostazol, colchicina, eplerenona, glibenclamida, ivabradina, losartán, macitentan, pioglitazona, ranolazina, riociguat, sibutramina, sildenafil, sitagliptina

Abreviaturas. AD: aparato digestivo. CYP: citocromo P450. FACs: fármacos anticancerosos.

LA INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD ES DESCONOCIDA

Esta afirmación puede sorprender a priori, pero no lo es tanto si pensamos que: 1) durante muchos años, los cardiólogos no participaban en el diseño de los ensayos clínicos con FACs y los protocolos no consideraban la monitorización del ECG o de la función ventricular (ecocardiograma, marcadores cardíacos, etc.) antes, durante y tras su desarrollo. 2) Se excluía de los ensayos clínicos a los pacientes con historia previa de ECVs y 3)

muchos ensayos incluían un número reducido de pacientes; como consecuencia, muchos ensayos clínicos carecen del poder estadístico necesario para conocer la incidencia “real” de la cardiotoxicidad inducida por un determinado FAC. 4) Los diagnósticos de las ECVs no seguían los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (NCI-CTCAE), y 5) existen marcadas diferencias en la incidencia de la cardiotoxicidad según el tipo de cáncer, dosis y combinaciones de los FACs, la presencia de comorbilidades y el uso previo radioterapia.

Principales formas de cardiotoxicidad

Por motivos de espacio, me referiré a las tres formas más frecuentes de cardiotoxicidad.

1. Hipertensión arterial. Diversos FACs, particularmente los que inhiben la angiogénesis o el factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF), aumentan la presión arterial (PA) por distintos mecanismos: producen disfunción endotelial e inhiben la síntesis de NO que ejerce efectos vasculoprotectores e inhibe la agregación plaquetaria, aumentan la producción de mediadores vasoconstrictores (endotelina-1, angiotensina II) y producen rarefacción capilar, efectos que incrementan el tono vascular y las resistencias vasculares periféricas/coronarias/pulmonares. Además, los anti-VEGF alteran la estructura de la pared arterial (producen rarefacción de los vasa vasorum y aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz extracelular) facilitando la aparición de disecciones o aneurismas arteriales. La figura 3 resume los mecanismos implicados en la hipertensión arterial inducida por los inhibidores de VEGF/VEGFR.

Se recomienda monitorizar la PA diariamente durante el primer ciclo con anti-VEGF, tras cada aumento de la dosis, y cada 2-3 semanas posteri-

ormente; con otros fármacos, se recomienda controlar la PA semanalmente los primeros 3 meses de tratamiento y luego mensualmente (5). El objetivo es alcanzar cifras de PA sistólica/diastólica (PAS/PAD) <140/90 mmHg (<130/80 mmHg si se tolera) o 140-160/90-100 mmHg en pacientes seleccionados asintomáticos con cáncer metastático. Los fármacos de elección son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI) que, además, previenen la posible aparición de DV/IC (8-10). Si la PAS/PAD persiste $\geq 160/100$ mmHg se recomienda asociar estos fármacos con bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos. En cuadros de hipertensión arterial resistente se pueden administrar bloqueantes β -adrenérgicos, espironolactona, nitratos o hidralazina. Las tiazidas deben usarse con precaución pues la hipopotasemia prolonga el intervalo QTc del ECG. No se recomiendan diltiazem o verapamilo porque inhiben el CYP3A4 y pueden incrementar los niveles plasmáticos de numerosos FACs. Si la PAS/PAD es $\geq 180/110$ mmHg, no debe iniciarse o debe suspenderse el tratamiento con FACs hasta alcanzar cifras <160/100 mmHg.

2. Arritmias cardíacas. Los FACs pueden producir cualquier tipo de arritmia (11,12). Lo sorprendente es que un 13-36% de los pacientes con cáncer presentan alteraciones basales en el

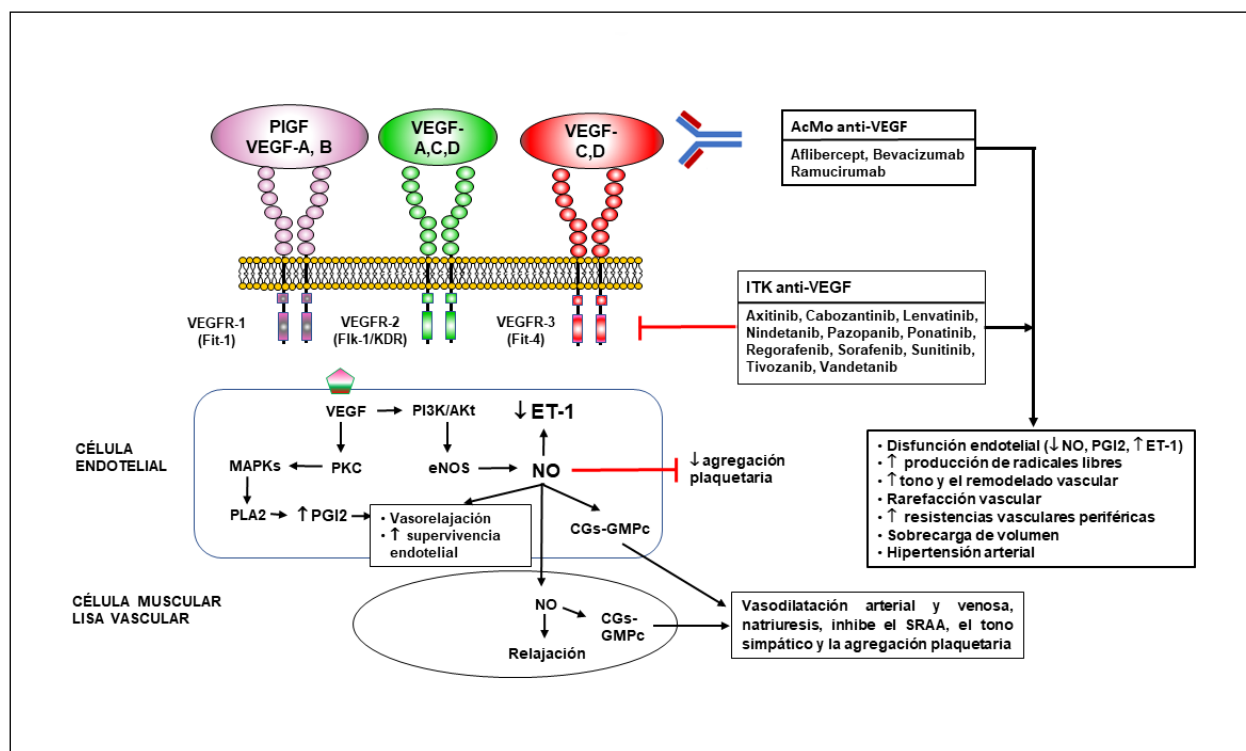


Figura 3. Mecanismos implicados en la génesis de la hipertensión arterial inducida por inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. Abreviaturas. AcMo: anticuerpos monoclonales. GCs-GMPc. Vía guanilatociclase soluble/guanosín monofosfato cíclico. ITK; inhibidores de tirosina cinasa. MAPK: proteína cinasas activadas por mitógenos. PKC: proteína quinasa C. PGI2 prostaglandina I₂ (prostaciclina). ET-1: endotelina 1. NO: óxido nítrico. PLA2: fosfolipasa A2. PIGF: factor de crecimiento placentario. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. VEGFR-1 (Flt-1): receptores de VEGF.

ECG, lo que sugiere que el cáncer podría alterar las propiedades electrofisiológicas cardíacas.

La fibrilación auricular (FA) es mucho más frecuente en pacientes con cáncer que en la población general, lo que ha llevado a proponer la FA como un marcador de cáncer oculto (13-15). Aparece en un 2-16% de los pacientes de los pacientes tratados con FACs, particularmente en los >65 años, con ECVs, que presentan mieloma múltiple o cáncer de esófago o sometidos a cirugía (hasta el 35% de los pacientes sometidos a cirugía pulmonar presentan FA) o radioterapia (13-15). La FA incrementa el riesgo de tromboembolismos, IC y hemorragias y disminuye la supervivencia (16). El tratamiento de elección suele ser el control de la frecuencia, con β -bloqueantes que previenen el desarrollo de DV/IC y presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas o digoxina. No se recomiendan diltiazem y verapamilo porque inhiben el CYP3A4 y deprimen la contractilidad cardíaca, ni el control del ritmo con fármacos antiaritmicos porque aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT (3). La prevención de eventos tromboembólicos debe seguir las guías de la SEC, teniendo presente que la puntuación CHA2DS2-VASc para la estratificación del riesgo de ictus/tromboembolismo sistémico no está validado en pacientes con cáncer (17). Estudios recientes han consolidado el uso de los anticoagulantes orales directos (ACODs) en los pacientes con cáncer (18,19).

Numerosos FACs prolonga el intervalo QT del ECG corregido por la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF) (20). En estos pacientes es necesario corregir los factores de riesgo, evitar fármacos que prolongan el intervalo QTc (consultar <http://www.crediblemeds.org>) y corregir las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia/hipomagnesemia) que pueden ser consecuencia de las náuseas y vómitos (21-23). En pacientes tratados con FACs que prolongan el QTcF se recomienda (5): a) monitorizar semanalmente el QTc en pacientes asintomáticos con un QTcF >480-<500 ms, particularmente tras cada aumento de dosis; b) la interrupción temporal del tratamiento si el QTcF $\geq$ 500 ms hasta la normalización del QTc; y c) suspender de inmediato del tratamiento y corregir los factores de riesgo si aparecen taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento. En algunos pacientes que presentaron un QTcF $\geq$ 500 ms se puede considerar reiniciar el tratamiento con el FAC a una dosis reducida o utilizar un FAC con menor riesgo de prolongar en QTcF. d) Seguir las indicaciones que figuran en la ficha técnica de los fármacos que más prolongan el QTc.

3. Disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca. Algunos FACs (particularmente antraciclinas e inhibidores de HER2) pueden desarrollar una DV e incluso una IC. El riesgo de DV varía

según el tipo y estadio del cáncer, el FAC y dosis acumulada, pauta de administración y comorbilidades subyacentes. Las nuevas guías de la SEC han definido los distintos grados de DV/IC asintomática y sintomática (5).

Con las antraciclinas, la DV puede aparecer de forma inmediata o meses-años tras suspender el tratamiento y aumenta con la dosis acumulada o la combinación con otros FACs (trastuzumab, ciclofosfamida, paclitaxel). Con doxorubicina, la incidencia de DV/IC aumenta desde un 3% hasta un 36% en pacientes que reciben una dosis total de 200 o de 700 mg/m², respectivamente. Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-Her2 utilizado en el tratamiento del cáncer de mama Her2+, produce DV/IC en el 2-28% de los pacientes. Durante años se ha dicho que las antraciclinas producen una alteración dosis-dependiente e irreversible de la función cardíaca caracterizada por necrosis/apoptosis celular, aumento de biomarcadores cardíacos, disfunción progresiva de la contractilidad y remodelado cardíaco que pueden conducir a la aparición de IC (24). Por el contrario, trastuzumab produciría un daño reversible independiente de la dosis acumulada que conduce a una disfunción reversible de la contractilidad cardíaca. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los cuadros de IC y/o cardiomiopatía inducidos por trastuzumab pueden persistir años tras suspender el tratamiento, es decir, que sus efectos cardiotóxicos no son siempre reversibles (26).

Para prevenir la aparición de DV/IC se recomienda: a) minimizar la dosis total y utilizar fármacos, formulaciones y/o esquemas terapéuticos menos cardiotóxicos. En el caso de la doxociclina, se pueden utilizar antraciclinas menos cardiotóxicas (epirubicina, idarubicina, mitoxantrona) o formulaciones liposomales de doxorubicina que disminuyen el riesgo de DV (26); el trastuzumab se puede reemplazar por ado-trastuzumab-emtansina (combinación de anticuerpo monoclonal con un inhibidor de microtúbulos). En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o exposición previa a antraciclinas, podemos utilizar de tratamientos alternativos con igual o superior eficacia (p. ej., docetaxel/ciclofosfamida). Los taxanos reducen la eliminación de doxorubicina, incrementando sus niveles plasmáticos y promueven su biotransformación en metabolitos más cardiotóxicos. Para minimizar el riesgo de DV/IC se recomienda administrar antraciclinas antes del paclitaxel, separar las infusiones de ambos fármacos y/o limitar la dosis acumulada de doxorubicina a 380 mg/m² y/o retrasar la trastuzumab tras finalizar el tratamiento con antraciclinas. b) Administrar fármacos cardioprotectores: IECA o ARAII, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, β -bloqueantes y estatinas (las más potentes: atorvastatina, rosuvastatina) (27-38). Administrados de forma temprana estos fármacos previenen la DV y en pacientes

que desarrollan IC sintomática alivian los síntomas y reducen la morbilidad. El dexrazoxano es un quelante de hierro indicado para prevenir la cardiotoxicidad causada por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama avanzado y/o metastásico que han recibido una dosis acumulativa de doxorubicina de 300 mg/m² (540 mg/m² de epirubicina), cuando se requiere un tratamiento adicional con antraciclinas (39,40). c) Discontinuar el tratamiento en pacientes que desarrollan DV/IC grave. d) Suspender temporalmente el tratamiento con FACs e iniciar el tratamiento cardioprotector en pacientes que desarrollan una DV sintomática moderada o una DV asintomática moderada-grave. La decisión de reiniciar el tratamiento tras la mejoría de la función ventricular y la resolución de los síntomas debe basarse en un enfoque multidisciplinario. Los pacientes con una FEVI $\geq 50\%$ pero que presentan una reducción significativa de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo o una elevación significativa de los biomarcadores cardíacos deben ser tratados con ACEI/ARAII/ β -bloqueantes (5).

En todos los pacientes que iniciaron un tratamiento de la cardiotoxicidad se debe realizar una evaluación (clínica, ECG, ecocardiografía, biomarcadores cardíacos) a los 3 (pacientes de alto/muy alto riesgo), 6 y 12 meses (pacientes asintomáticos de riesgo bajo-moderado) tras completar el tratamiento con FACs derivando a cardiología aquellos que presenten nuevos síntomas cardíacos o anomalías en la ecocardiografía y/o en los biomarcadores. También se recomienda continuar la medicación CV a largo plazo en pacientes con DV sintomática (moderada o grave) o asintomática grave debido a la alta tasa de recurrencias de la IC y en aquellos con DV leve o moderada en los que no se recupera la FEVI al finalizar el tratamiento. Finalmente, se debe realizar una evaluación anual de los factores de riesgo CV en todos los pacientes tratados con FACs potencialmente cardiotoxicos y una reestratificación del riesgo de toxicidad CV para diseñar un seguimiento individualizado a largo plazo.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

El momento óptimo para diseñar las estrategias para prevenir la cardiotoxicidad es el momento del diagnóstico, “antes del inicio del tratamiento” con FACs. Requiere un enfoque personalizado y una estrecha colaboración entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos e implica varios pasos (5,41):

1. Realizar una evaluación basal del riesgo CV en todos los pacientes que van a ser tratados con FACs, particularmente si presentan ECVs previas. Esta evaluación incluye una

historia clínica y farmacológica (previa exposición a fármacos cardiotoxicos) completa, examen físico, ECG de 12 derivaciones, evaluación de la función ventricular (utilizando ecocardiograma 3-D con evaluación de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo; resonancia magnética cardíaca; ventriculografía isotópica) y la determinación de marcadores séricos cardíacos (troponinas cardíacas I or T, péptido natriurético tipo B o la porción *N-terminal* del pro-péptido natriurético tipo B). El valor basal de la función ventricular y los marcadores cardíacos es crítico para guiar el tratamiento y diagnosticar la presencia de DV/IC o cardiomiopatías durante el tratamiento. También se recomienda determinar la PA, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, función renal y el SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2)/SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) o equivalente, para calcular el riesgo de padecer ECV en los siguientes 10 años. En los pacientes con bajo riesgo de debe iniciar el tratamiento con FACs sin demora; en pacientes de alto y muy alto riesgo (>65 años, con ECVs previas, comorbilidades, polifarmacia y/o disfunción renal) se debe discutir el balance riesgo/beneficio antes de iniciar un tratamiento con FACs potencialmente cardiotoxicos, derivando al cardiólogo aquéllos con ECVs preexistentes o hallazgos anormales en la evaluación basal del riesgo cardiovascular para actualizar su tratamiento.

2. Identificar y tratar los factores de riesgo cardiovascular y promover estilos de vida saludables.
3. Identificar los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad y seleccionar los FACs y la pauta de administración con menor riesgo de cardiotoxicidad.
4. Definir un plan de prevención y monitorización (ecocardiografía, ECG, marcadores) durante y después del tratamiento que permita la identificación temprana y el manejo adecuado de posibles complicaciones cardiovasculares, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de antraciclinas.

TRATAMIENTO DE LA CARDIOTOXICIDAD

A priori, el tratamiento debe ser el mismo que el de los pacientes no oncológicos siguiendo las guías de la SEC y las indicaciones que figuran en las fichas técnicas de los FACs aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. Sin embargo, debemos señalar que es posible que la fisiopatología de las ECVs pueda ser distinta en pacientes con y sin cáncer y que la presencia del cáncer puede limitar las opciones terapéuticas disponibles.

RETOS PARA EL FUTURO IMEDIATO

- El principal reto es profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la cardiotoxicidad inducida por los FACs. Esta información es crítica para identificar nuevas dianas terapéuticas y diseñar fármacos más específicos y selectivos frente a las células cancerosas. Es importante señalar que en ocasiones los estudios preclínicos no permiten detectar la cardiotoxicidad de algunos FACs posiblemente porque: 1) los modelos animales y, en particular, los cultivos celulares, no reproducen la realidad clínica (*cells are not tissues, men is not a mice*); 2) los modelos no son predictivos de cardiotoxicidad (diferentes líneas celulares pueden exhibir respuestas muy diferentes); 3) la cardiotoxicidad puede no detectarse en experimentos agudos realizados en animales jóvenes, sanos y sin tratamientos previos, pero sí en tratamientos crónicos, o si los fármacos se estudian en condiciones más cercas a la realidad clínica (animales viejos y con ECVs).
- Consensuar las definiciones de cardiotoxicidad utilizadas en los ensayos clínicos (1).
- Establecer la prevalencia de cardiotoxicidad “en la vida real” e identificar los factores de riesgo según el tipo de cáncer y los FACs utilizados utilizando grandes registros e información post-comercialización.
- Mejorar el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad utilizando biomarcadores y técnicas de imagen imagen mas discriminativas. Disponemos de pocos marcadores validados para estratificar el riesgo de cardiotoxicidad y el valor de los nuevos marcadores (p.ej., mieloperoxidasa, proteína C reactiva, galectina-3, metabolitos de arginina-NO, ST2, factor de diferenciación de crecimiento 15, factor de crecimiento placentario, tirosinasa-1 similar a fms (sFlt-1), ácidos micro-ARNs, inmunoglobulina E) sigue siendo una incógnita. Disponer de nuevos marcadores genéticos permitirá identificar los pacientes respondedores, resistentes y/o que presentarían mayor riesgo de cardiotoxicidad.
- Validar las escalas de riesgo cardiovascular (e.g. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX), pues muchas de ellas se validaron en estudios que excluían a los pacientes cancerosos.
- Definir las mejores estrategias para prevenir, diagnosticar y tratar la cardiotoxicidad a largo plazo, en particular, de los pacientes “curados”.
- Realizar estudios propectivos que permitan conocer: a) el impacto del diagnóstico y tratamiento temprano de la cardiotoxicidad y b) el efecto de los fármacos cardiopro-

tectores sobre la incidencia de cardiotoxicidad. Desconocemos la utilidad de algunos fármacos cardioprotectores recientemente introducidos (p.e., inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, sacubitril-valsartan) ya que los pacientes con cáncer eran excluidos de los estudios de fase 3. c) El riesgo a largo plazo de interrumpir los tratamientos cardiovasculares iniciados durante el tratamiento del cáncer.

- Actualizar la información sobre cardiotoxicidad y los protocolos de actuación en la ficha técnica de los FACs
- Potenciar la colaboración entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos (42) y educar a los profesionales implicados sobre la cardiotoxicidad producida por los FAC
- Finalmente, muchas recomendaciones presentadas en las guías 2022 de Cardio-oncología de la SEC están basadas en opiniones de expertos y no en evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos prospectivos controlados, que son los que deben dar respuesta a nuestras lagunas de conocimiento.

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. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 280-299.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249.
3. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: Expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 72: 749-759.
4. Tamargo J. Farmacología clínica oncológica y dianas terapéuticas. Master on-line en Cardio-onco-hematología (CTO). SEIC-CTO. Ed. CTO 2.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

- and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022; 23: e333-e465.
6. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cardiovascular drugs-from A to Z, Chapter 8.1. En: Kaski Juan Carlos and Kjeldsen Keld Per. The ESC handbook on cardiovascular pharmacotherapy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2019. p. 413-812.
7. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145: e811-e838.
8. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin*. 2019; 15: 487-495.
9. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12: 409-425.
10. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2023; 80: e46-e57.
11. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015; 38: 129-152.
12. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: Focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2017; 10: e005443.
13. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: Atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 945-953.
14. Yun JP, Choi EK, Do Han K et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology*. 2021; 3: 221-232.
15. Guha A, Fradley MG, Dent SF et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J*. 2021; 43: 300-312.
16. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013; 165: 355-357.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104.
18. Potter AS, Patel A, Khawaja M et al. Outcomes by class of anticoagulant use for nonvalvular atrial fibrillation in patients with active cancer. *JACC CardioOncol*. 2022; 4(3): 341-350.
19. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334-e347.
20. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential: questions and answers. *Sci Med Heal* 2020: EMA/CHMP/ICH/415588/2020.
21. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142: E214-E233.
22. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 144: E41-E55.
23. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3997-4126.
24. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1102-1111.
25. Riccio G, Coppola C, Piscopo G et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(5): 1124-1131.
26. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2314-2320.
27. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1671-1680.
28. Gulati G, Heck SL, Røsjø H et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006513.
29. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 870-877.
30. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM et al. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 1030-1037.
31. Guglin M, Krischer J, Tamura R et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 2859-2868.
32. Huang S, Zhao Q, Yang ZG et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 325-333.
33. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology*. 2019; 1: 54-65.
34. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X et al. Role of car-

- dioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 151: 104577.
35. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26:101-109.
36. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Astegiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021; 16: 477-486.
37. Obasi M, Abovich A, Vo JB et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021; 32: 1395-1405.
38. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10: 3731.
39. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology.* 2019; 1: 68-79.
40. Cardioxane. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67673/67673_ft.pdf. (Accedido el 6 de marzo de 2023).
41. Martín A, Mitroi C, Mazón P et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients: a consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEE-MT, AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021; 74: 438-448.
42. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T et al. Cardio-oncology services: Rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019; 40: 1756-1763.

Si desea citar nuestro artículo:

Tamargo J. La toxicidad cardiovascular de los fármacos anticancerosos: el lado oscuro del éxito. *An RANM.* 2023;140(02): 153-168. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev05

NUEVA REVISTA

**ANALES
RANM**

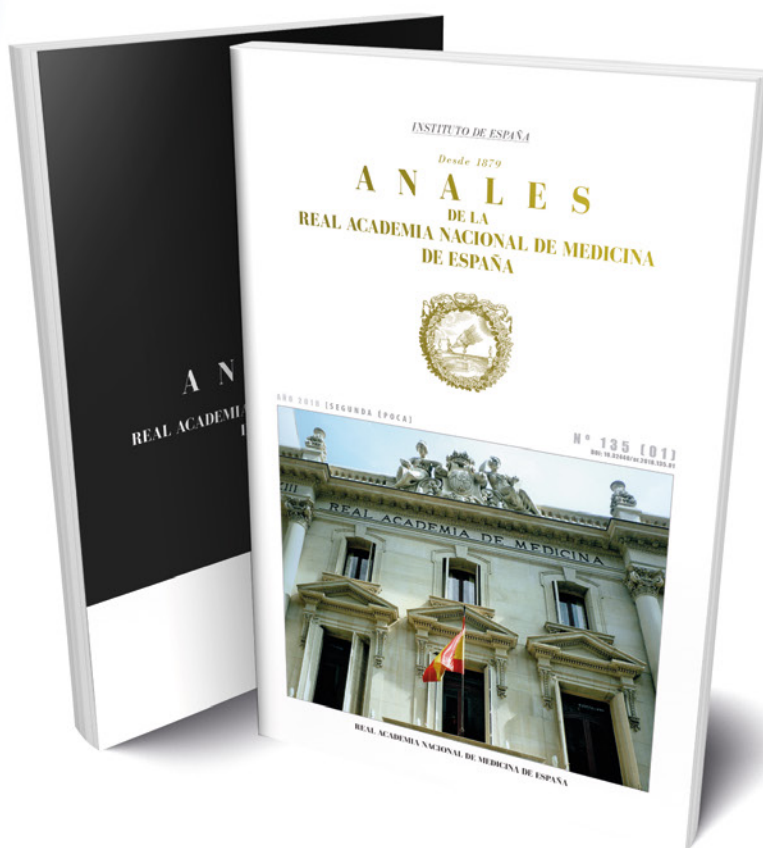


**LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

**PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879**

www.analesranm.es

● VERSIÓN IMPRESA



● VERSIÓN DIGITAL



AVANCES EN XENO-TRASPLANTE, BIO-IMPRESIÓN ADITIVA 3D Y MANIPULACIÓN GÉNICA PARA EL FUTURO DEL TRASPLANTE CARDIACO

ADVANCES IN XENOTRANSPLANTATION, 3D ADDITIVE BIOPRINTING AND GENE THERAPY FOR THE FUTURE OF HEART TRANSPLANTATION

Carlos García- Montero Blanco¹

1. Miembro Honorario Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Terapia Endovascular.

Palabras clave:

Corazón;
Xenotrasplante;
Bioimpresión aditiva;
Descelularización;
Manipulación génica;
Ingeniería tisular.

Keywords:

Heart;
Xenotransplantation;
Additive bioprinting;
Decellularization;
Tissue engineering;
Gene therapy.

Resumen

El trasplante cardiaco (TxT) es la única y mejor opción de tratamiento disponible para mejorar o salvar la vida de pacientes con insuficiencia cardiaca terminal. El gran desarrollo de los trasplantes de órganos, tanto en número, como en resultados, y la supervivencia actuarial acumulada a largo plazo, ha multiplicado la demanda de este tipo de procedimientos de una manera imparable, generando una gran desproporción entre la oferta de órganos disponibles y la demanda. Esta tendencia provoca que la escasez de órganos donantes, sea hoy en día, la principal limitación de los trasplantes y no parece solucionable con los criterios expandidos de edad y donación por muerte circulatoria. El TxT es una realidad para sólo un 10-15% de los receptores en lista de espera, de los que una pequeña parte podrían ser candidatos a un xenoinjerto porcino. La alternativa para una gran mayoría de los pacientes sería la ingeniería tisular, englobando las *técnicas de regeneración celular* con factores angiogénicos, la construcción de *matrices biológicas* y el uso de *biopolímeros compatibles*, para fabricar un corazón *de novo*, antigénicamente idéntico al receptor. En este trabajo, se revisan la evolución, alcance y resultados de las propuestas más realistas a la escasez de órganos para TxT: xenotrasplante, bioimpresión aditiva en 3D (BIA3D) y la terapia génica.

Abstract

Heart transplantation (HTx) has proved itself to be the definite therapy for patients with end-stage cardiac failure. While HTx remains the cornerstone of the surgical armamentarium, its long-term success has resulted in an unbalanced supply-demand equation due to severe scarcity of valid organ donors. Therefore, further developments in the field of transplant therapy remain curtailed, unless other resources are encouraged. The present report is a review on the concept evolution, present status and reasonable outlook of three different, but confluent, emerging therapies, namely, a) xenotransplantation, b) 3D additive bioprinting and c) gene therapy.

En las dos últimas décadas se han producido importantes progresos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca terminal, incluyendo nuevos y más efectivos fármacos y dispositivos de asistencia mecánica circulatoria más biocompatibles. Sin embargo, el trasplante cardiaco (TxT) sigue siendo el método idóneo para manejar estos pacientes. A nivel estratégico, la escasez de órganos donantes, es el auténtico cuello de botella de los programas de trasplantes, incluso en España, país del mundo con mayor tasa de donación de órganos por millón de habitantes, duplicando la media -18.4 p.m.p- europea. Esta generosidad y la eficacia de la O. N.T. (Organi-

zación Nacional de Trasplantes) se plasmaron en 2021 en 4.781 trasplantes¹ (2.950 renales, 1.078 hepáticos, 362 pulmonares, 302 cardíacos, 82 de páncreas y 7 intestinales) gracias a 2.229 donantes (40,2 por millón de habitantes). De acuerdo al registro publicado en la *Newsletter Transplant*, recopilado por el *European Council for Quality of Medicine and Healthcare*, en el año 2020 se realizaron a nivel mundial 125.482 trasplantes, de los que 7928 fueron TxT, lo que supone un 10% de la demanda total. Solamente en Europa a final de 2020 había 57.717 pacientes en lista de espera para trasplante y cada día fallecen 11 personas de esa lista en espera de un órgano donante².

Autor para la correspondencia

Carlos García- Montero Blanco
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid
Tlf.: +34 609 154 345 | E-Mail: carloscruzgarciamontero@gmail.com

XENO-TRASPLANTE, BIO-IMPRESIÓN ADITIVA 3D Y MANIPULACIÓN GÉNICA
García-Montero Blanco C
An RANM. 2023;140(02):170 - 184

1. XENO-TRASPLANTE CARDIACO**Introducción**

La imagen híbrida de un humano con aspecto animal se encuentra en la mitología de casi todas las culturas: el dios egipcio *Hanubis* tenía cabeza de chacal, de elefante el dios indio *Gamesh* o de toro, el minotauro griego. Y, más recientemente, los experimentos del ruso *V. Demikhov*, consistentes en el alotrasplante cervical heterotópico de una cabeza de perro. Sin embargo, el pionero de la triangulación en las anastomosis vasculares que han hecho posible las técnicas del Tx, fue *Alexis Carrel*. Las experiencias anteriores de xeno-trasplante renal fracasaron por trombosis a nivel de las suturas (Tabla 1).

receptor⁴. El injerto no generó el gasto cardiaco necesario y el paciente falleció en quirófano. Tras el primer alo-TxC humano, el grupo de *Barnard* continuó realizando X-TxC de chimpancé, hasta el caso *Baby Fae*, de una paciente afecta de corazón izquierdo hipoplásico y que recibió el corazón de un babuino⁵ (Tabla 2).

Desarrollo y evolución del xeno-TxC

El primer modelo de X-Tx cerdo- babuino concluyó con rechazo hiperagudo del injerto. La identificación del carbohidrato galactosa- α 1,3- galactosa como el principal xeno-antígeno responsable del fracaso inmediato del injerto corresponde al grupo de *Cooper*, tras observar una cierta "acomodación" en los Tx renales cerdo-humano después de la

Tabla 1.- Historia del xeno-trasplante. Compartimentos extratorácicos*

Año	Tejido/ órgano	Autor	Comentarios
1667	Sangre cordero- (h)	Jean Baptiste Denis	Inciertos. Prohibición.
1920	Testículos chimpancé	Serge Voronoff	"rejuvenecimiento"
1963	Riñón primate	Keith Reemtsma	+ rechazo precoz. 1 caso + brusca p 9 mes
1969	Hígado babuino	Thomas Starzl	+ rechazo precoz. 1 caso (tacrolimus) + 2 mes
1992	1er cerdo transgénico hDAF	D. White/ IMUTRAN	Factor deterioro acelerado del C*
1993	Islotes páncreas cerdo- pats DB	C, Gustav Groth	No beneficio clínico
2001	Id.y céls. Sertoli- niños DB	R. Valdés/ D. White	1 caso sin insulina 1 año
2001	1er cerdo GT KO	L. Lai& R. Prather/ IMMERGE BioTher.	Supresión gen α -1,3 galactosiltransferasa
2016	1er hígado porcino GTKO- babuino	Shah y col	+ en POD # 25

Mod. de Aristizabal y col. *Cir. Esp.* 2017; 95 (2): 62-72
+: muerte / POD: postoperatorio día.

Uno de los pasos iniciales relevantes fue llevado a cabo por *Reemtsma* y col., quienes trasplantaron 13 riñones de chimpancé a humanos, logrando supervivencias de 11 días a 9 meses³, y utilizando radiación total como método inmunosupresor. *Hardy*, cardiocirujano en Mississippi, realizó el primer xeno-TxC (X-TxC), en un paciente con arteriosclerosis severa y amputación de una pierna, que difícilmente sería hoy considerado como

plasmaféresis del receptor⁶. De forma similar, al "lavar" el corazón *ex vivo* con plasma humano, se producía la fijación de anticuerpos al endotelio, y cuyo análisis mostró la galactosa como inductor del rechazo inmediato al órgano. Desde ese momento, la producción de cerdos transgénicos GTKO (α 1,3 galactosyltransferase knockout) con anulación de la molécula de azúcar endotelial es el pilar básico para superar la fase aguda del X-Tx cerdo-humano.

Tabla 2. Historia del xeno-trasplante de corazón*.

Autor (país)	Año	Animal donante	Supervivencia
J. Hardy (EEUU)	1964	Chimpancé	90 min.
D. Ross (Inglaterra)	1968	Cerdo	4 min.
D. Cooley (EEUU)	1968	Oveja	10 min.
P. Marion (Francia)	1969	Chimpancé	5 min.
C. Barnard (Sudáfrica)	1977	Chimpancé	4 d.
L. Bailey (EEUU)	1984	Babuino	20 d.
Z. Religa (Polonia)	1992	Cerdo	23 h.
D. Barvah (India)	1996	Cerdo	7 d.
Griffith&Mohiuddin (EEUU)	2022	Cerdo	60 d.

*Mod.de Wadiwala I J y col. (June 24, 2022. Cureus 14(6): e26284.

Otros carbohidratos expresados en el cerdo son el ácido N-glicolneuramínico –Neu5Gc- y el *Sda*, cuya anulación, mediante tecnología *CRISPR-Cas9*, junto al primero proporciona cerdos TKO -*triple knockout*-, aptos para implante humano pero no en primates.

La unión anticuerpos- células porcinas activa la cascada del complemento (C') pero la expresión de las proteínas reguladoras del C' protegen las células del huésped contra la lesión causada por el C' activado. El gen regulador de estas proteínas (CD55), factor del deterioro acelerado-, específicas para cada especie, fue introducido en el genoma de cerdo, mostrando que el rechazo se atenuaba y se difería en el tiempo⁷. Este hallazgo sirvió para alertar sobre la importancia de las modificaciones en el donante y no sólo el condicionamiento del receptor, como forma de conseguir la supervivencia prolongada del injerto tras el X-Tx.

La inmunosupresión tradicional a base de ciclosporina mostró su falta de eficacia en primates tras el X-Tx de injerto porcino. Sin embargo, el bloqueo de la vía de activación para linfocitos T, CD40, sí previene una respuesta inmune, y el más reciente CD154, previniendo la trombogénesis. La microangiopatía trombótica, observada

en primates tras X-Tx de cerdo, suele acabar en una coagulopatía de consumo, de desenlace fatal. No obstante, el trabajo de *Iwase* y col⁸ llevó a producir cerdos capaces de expresar una ó más proteínas humanas reguladoras de la coagulación – TBM (trombomodulina)-, EPCR (receptor de la proteína endotelial C), inhibidor del factor tisular-, desarrollando uno de los elementos fundamentales para la utilización de cerdos como xeno-donantes.

Igualmente importante fue el reconocimiento de una respuesta inflamatoria sistémica del huésped en el X-TxC cerdo-babuino, y la posibilidad de disminuirla mediante la inserción de un gen anti-inflamatorio –hemeoxigenasa-1, HO-1- en el genoma porcino⁹.

Cuáles deben, por tanto, ser las modificaciones génicas del cerdo para ser un donante válido de injerto cardíaco humano? El actual conocimiento de la materia plantea que deben anularse los genes de carbohidratos responsables de la respuesta inmunitaria aguda –TKO-, debiendo insertarse proteínas reguladoras del C' humano –CD46 y CD55-, proteínas reguladoras de la coagulación humana – TBM y EPCR-, proteína antiinflamatoria –HO-1-, y el inhibidor de macrófagos CD47 (fig. 1).

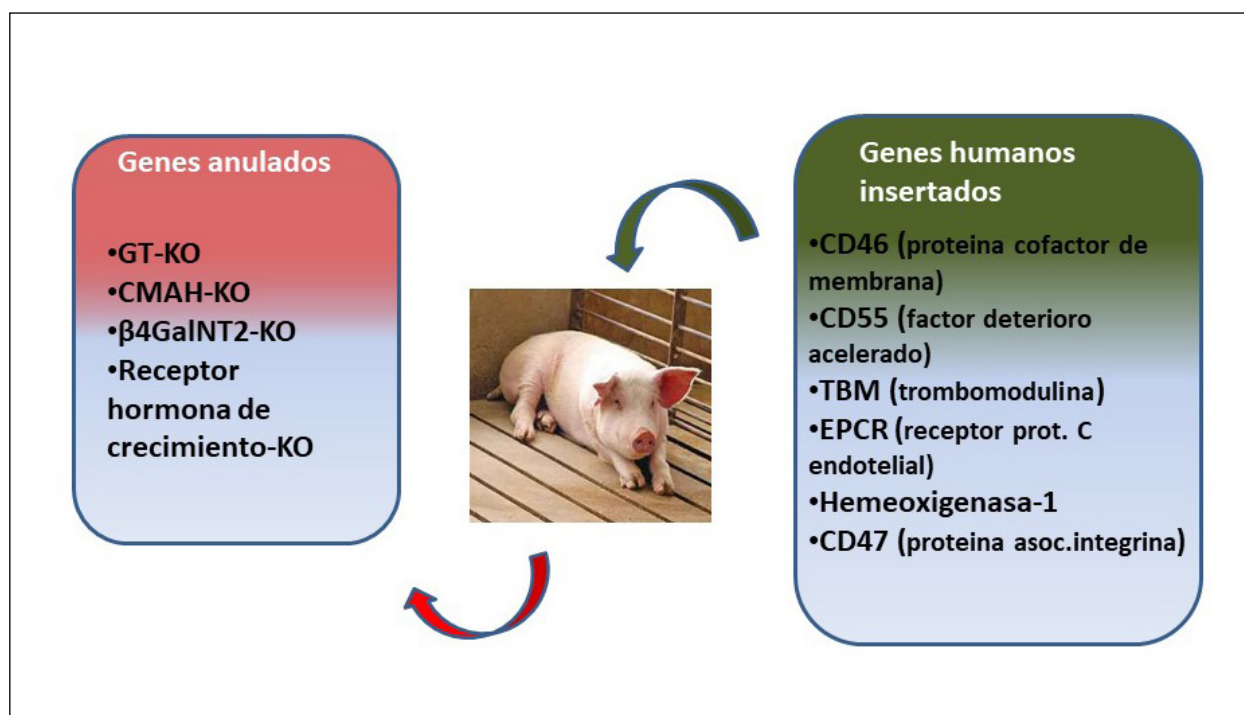


Figura 1. Genotipo del cerdo transgénico utilizado para Xeno-Trasplante cardiaco en la Univ. Maryland, Baltimore, EEUU, 7 enero 2022 (ref. #10)

Estado actual del xeno-Trasplante cardiaco

En enero 2022, el grupo de la Universidad de Maryland realizó el X-TxC con mayor supervivencia hasta el momento. El paciente, con insuficiencia cardiaca terminal, había sido desestimado para TxC y asistencia mecánica permanente, sobreviviendo gracias a la oxigenación de membrana extracorpórea. La indicación de “uso compasivo” fue aplicada y el paciente recibió el injerto de un cerdo genéticamente modificado, en 10 genes (ver arriba) logrando una lenta recuperación hasta su deterioro irreversible y muerte, 2 meses después¹⁰.

Las modificaciones génicas en el cerdo donante fueron varias e importantes (*Revivacor^{RM}*, Blacksburg, VA, EEUU). En primer lugar, se anuló el gen de la galactosiltransferasa α 1,3 (GTKO), responsable del rechazo hiperagudo en humanos; también se anularon los cofactores CD46, CD55 y CD59, responsables respectivamente, de las *proteínas de membrana*, del factor de *deterioro acelerado* y de la *proteína inhibidora del complejo atacante de membrana*. Y se introdujeron en el genoma del cerdo genes humanos antitrombosis, en prevención de la microangiopatía trombótica, así como medicación inmunomoduladora para reducir la población linfocítica. Igualmente relevante fue el método de preservación miocárdica utilizado, mediante perfusión *ex vivo* del órgano después de la extracción. Existe evidencia de que la tradicional preservación estática a base de asistolia fría por cardioplejia podría no ser suficiente en el modelo de X-TxC de origen porcino, con cerdos GTKO/hCD46/hTBM (trombomodulina), a juzgar por

las experiencias previas en primates¹¹, donde el riesgo de disfunción peroperatoria del injerto sería superior a 50%. El grupo de *Steen* y col. estableció un protocolo de preservación del injerto cardiaco en un modelo de alo-TxC porcino ortotópico, incluyendo la extracción cardiaca 24 h después de la muerte y preservación del corazón otras 24 h. El líquido de perfusión, a 8°C, era albúmina hiperoncótica, con adrenalina, noradrenalina, tiroxina, cortisol y cocaína diluida¹², en un contenedor apto para transporte aéreo. Las mediciones de función cardiaca, gases arteriales, perfusión renal y respuesta hemodinámica a inotrópicos fueron satisfactorias, apoyando esta estrategia de preservación del xenoinjerto en el modelo cerdo-humano. Una variante de este método fue empleada en el X-TxC de la Univ.de Maryland. Como novedad en el régimen inmunosupresor, el paciente fue tratado con la droga experimental KPL-404, capaz de inhibir la interrelación linfocitos T y B mediante bloqueo de CD40, reduciendo la tasa de anticuerpos anticerdo.

Son significativas las mejoras introducidas en la supervivencia del xenoinjerto porcino a babuino gracias a la ingeniería genética, a corto -rechazo hiperagudo- y medio plazo -rechazo celular -. Asociando terapias inmunomoduladoras - globulina antitimocítica, corticoides, mofetil micofenolato, rituximab- el grupo de *Mohiuddin* ha conseguido una supervivencia del injerto heterotópico y el huésped superior a 12 meses¹³, obteniendo una reducción de la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral, del daño por isquemia-reperfusión y la microangiopatía

desencadenante de la coagulopatía de consumo¹⁴. El mismo autor empleó terapia anti- CD40/CD154 neutralizadora de la coactivación linfocítica T y B en babuinos receptores de injerto cardíaco proveniente de cerdos GTKO, hCD46, hTBM, llegando a una supervivencia de 2 años¹⁵ y abriendo una vía de aplicación clínica que afiance el X-TxC de cerdos transgénicos.

Transmisión de patógenos

La amenaza de una zoonosis transmitida a través del injerto de cerdo es un riesgo en el X-TxC, como nos recuerdan experiencias anteriores, tales como el SIDA, o las fiebres aviar -A/ H5N1- y porcina -A/H1N1- y como evidencian los hallazgos de *citomegalovirus* y *herpesvirus*, ambos encontrados en cerdos. Por otro lado, los retrovirus endógenos de origen porcino - PERV- están presentes en el genoma del cerdo y no parece segura su erradicación a pesar de los actuales métodos de cría y estabilización. Existen tres tipos de PERV, A-, B- y C-, siendo este último el de mayor carga infecciosa. Sin embargo, sólo algunos tipos celulares presentan receptores de membrana para PERV y sucumben a la infección. La tecnología CRISPR/Cas9 parece útil y efectiva en la inactivación de estos virus, concretamente la línea PK15, que estaría libre de reinfección por PERV.

Cuestiones éticas ligadas al xenotrasplante

La escasez de datos reales hace difícil un juicio crítico sobre la ética de este tipo de Tx. Puede que algunos receptores lleguen incluso a cambiar su autopercepción¹⁶, sabiéndose portadores de un órgano proveniente de un animal, además de las restricciones sexuales y sociales que impone el X-Tx. En efecto, el modelo de consentimiento informado para el receptor de un corazón de cerdo incluye serias limitaciones a sus relaciones sexuales -que, en el caso de Maryland, debían ser informadas a sus médicos- así como salidas y reuniones sociales, todo en prevención del riesgo de una transmisión de alguna zoonosis. Por tanto, acceder a un X-Tx tendría una carga contractual a tiempo indefinido, y de la que no podría desligarse -caso del X-TxC- o hacerlo con un riesgo -X-Tx renal-.

Desde un punto de vista deontológico, podría plantearse el debate sobre los derechos de los animales, considerados como similares a los humanos por algunos grupos -*People for the Ethical Treatment of Animals* (PETA)-, y en algunos países. Consecuentemente, el utilitarismo que lleva al beneficio de un humano mediante el sacrificio animal estaría sujeto al dilema de un fin justificando todos los medios, pues es evidente que los cerdos transgénicos están sujetos al aislamiento, monitorización y demás controles, asociados a su peculiaridad. Todo ello, sin contar con los posibles efectos adversos que pudieran probarse debidos a su alteración génica. También existen

conflictos religiosos, ya que las religiones islámica y judía prohíben la carne de cerdo, considerada haram/ kosher, aunque contemplan alguna excepción cuando se trata de salvar una vida humana¹⁷. Para los cristianos, el X-Tx podría ser considerado como una ayuda al necesitado, ya que Jesús predicó la rehabilitación física, espiritual y social del individuo apartado por su condición, de cualquier tipo. Confesiones religiosas, tales como los católicos, metodistas, evangélicos y luteranos, aceptan sin problema el uso de alo- y xeno-injertos, mientras que los testigos de Jehová y Santos de la iglesia de Jesucristo de los Últimos Días permiten una decisión a nivel individual¹⁸.

Varias preguntas necesitarán respuestas antes de que un programa clínico de X-TxC tenga éxito. 1) Qué tipo de candidatos son idóneos para un X-TxC? Los pacientes de grupos A y O, los más frecuentes en España, tienen una perspectiva de espera prolongada, especialmente si su situación es estable. Con una mortalidad en lista de espera en torno a 8-10% y el riesgo de ser excluidos más adelante por co-morbilidades subyacentes, podrían considerar la alternativa del X-Tx antes de su deterioro clínico si no son orientados a una asistencia ventricular permanente. 2) Cuáles son exactamente las modificaciones génicas a efectuar en el cerdo para utilizar el corazón como injerto humano? Descritos los genes que expresan los azúcares (*vide supra*) responsables del rechazo precoz, parece que las inserciones de genes humanos de expresión vascular, TBM y EPCR, más los relativos al C' -CD46/ CD55- y antiinflamatorio y activador de macrófagos -HO-1 y CD47, respectivamente- serían suficientes para lograr la supervivencia a medio plazo. 3) Cuál será el régimen de inmunosupresión y seguimiento adecuados? Por lo visto en el caso de Maryland, la anulación de CD49/ CD154 parece el camino a seguir, y el calendario de biopsias, similar al del TxC convencional. 4) Cómo se hará la prevención de infecciones? El propio genoma del cerdo contiene los PERV, no completamente anulados a pesar del aislamiento y vigilancia exhaustivos. Otros patógenos más frecuentes han sido retirados antes de la extracción cardíaca.

2. BIOIMPRESIÓN CARDIACA

2.1. Ingeniería celular con soporte estructural

Un corazón humano posee alrededor de 6 billones de células, de las que un tercio corresponden a cardiomiocitos, y el resto, a células endoteliales, fibroblastos y tejido de conducción, como las fibras de Purkinje. Existe, además, una trama de soporte formada por vasos, tejido muscular liso y estructuras nerviosas, y todo ello embebido en una matriz extracelular-ECM- consistente en polisacáridos, proteoglicanos y azúcares de alta complejidad, englobando una red de proteínas en forma de fibras de colágeno y elastina. Gracias a este andamiaje estructural, puede el corazón realizar y coordinar su actividad eléctrica y mecánica.

En el corazón humano, la despolarización de los cardiomiocitos se asocia a la acumulación intracelular de Ca^{2+} , llevando a la contracción ventricular. Esta secuencia electro-mecánica supone una compleja y variante configuración espacial de la ECM, todo un reto para la bioingeniería cardíaca, y en cuya resolución puede resultar muy útil la Bioimpresión Aditiva 3D, gracias a su capacidad de impresión simultánea con distintos tipos de células siguiendo una configuración topográfica concreta.

Estructuras de soporte y repoblación celular

La idea inicial es fabricar un corazón con repoblación celular del propio paciente a partir de un órgano, humano o animal, previamente vaciado de su componente celular nativo, y reteniendo sus propiedades biomecánicas. El armazón, desceldularizado, es el soporte apropiado para nuevas poblaciones celulares, con su necesario aporte de O_2 y nutrientes, puesto que retiene su estructura vascular y flujo metabólico¹⁹. Además, la exclusión del tejido nativo suprime la carga alógena, o xenogénica en el caso de un corazón de cerdo, responsable de la respuesta inmune, obviando la necesidad de un régimen inmunosupresor. Es cierto que, en el X-TxC porcino el gen que expresa α , 1-3 galactosa endotelial provoca una reacción de rechazo hiperagudo, y por tanto, debe ser anulado, como parte de las modificaciones génicas necesarias previas al implante. También podrían utilizarse con este fin los corazones de calidad marginal o provenientes de cadáveres, aunque en este caso, su recuperación biomecánica sería dudosa, ya que la ECM puede haber quedado dañada de forma irreversible.

Las estructuras de soporte sintéticas también pueden utilizarse con este mismo fin pero el nivel de complejidad de la ECM cardíaca es difícilmente reproducible en laboratorio. La vascularización, por ejemplo, es uno de los principales problemas en lo que respecta al uso de biomatrices sintéticas, ya sean de ácido poliláctico -PLLA- ó ácido poliglicólico -PLGA-, pues en ningún caso llegan a reproducir la fuerza tensil del miocardio humano²⁰. Por otro lado, la ECM puede reforzarse con algún hidrogel, -biopolímero hidrofílico reforzado con un 30% de contenido acuoso-, aunque su fuerza mecánica y capacidad de retención celular resulten subóptimas. Por tanto, no resultan aconsejables para la construcción de un soporte estructural apropiado en la "construcción" de un corazón. Cuál sería el andamiaje adecuado? El laboratorio *Badylak* desarrolló en 2005 la técnica para desnudar la ECM de su ropaje celular²¹. Existen procedimientos físicos -ciclos de congelación y descongelación-, químicos -SDS, sulfato docetil sódico- y enzimáticos -digestión con tripsina- para la desceldularización, aunque el que ha mostrado mayor eficacia es el basado en perfusión coronaria de SDS al 1%, seguida de lavado con agua desionizada y solución Triton X 100 al 1%. El remanente se lava con solución buffer de fosfato, antibiótico y proteasa, dejando una ECM libre de carga antigénica y lista para la siembra celular²² (fig. 2).

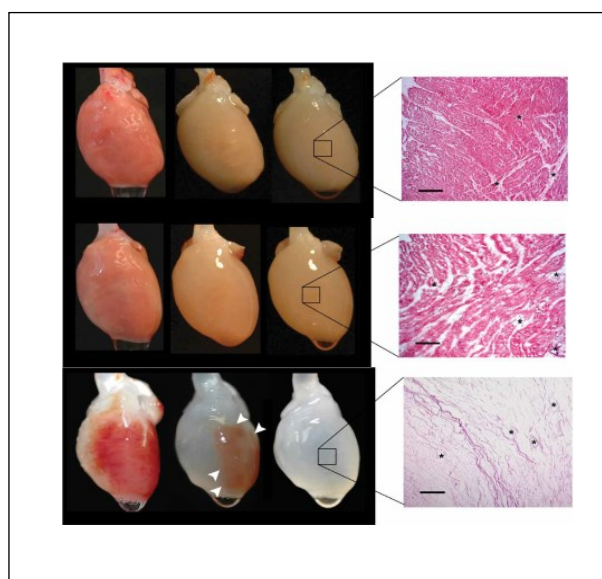


Figura 2. Desceldularización en corazón de rata. Retroperfusión con polietilenglicol (panel superior), Triton - X - 100 (panel medio) y SDS- sulfato docetil - Na^+ (panel inferior). Tinción H&E: mantenimiento de células y núcleos (arriba), parcialmente (medio) y ausentes (abajo). Red arterial (marcado *) conservada. Mod. de Ott HC y col. *Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart* Nat Med 2008; 14 [2]:213-21

Son varias las fuentes celulares posibles para su cultivo. Las células madre embrionarias -ESC-, mesenquimales -MSC-, células madre de médula ósea o del tejido adiposo son válidas, así como células madre pluripotentes inducidas -iPSC-, si bien en este caso aumenta el riesgo oncogénico de teratomas²³. Recordemos que los mecanismos reguladores del crecimiento son similares para las células madre y las células tumorales, incluyendo la proliferación sostenida y su inmunidad a la apoptosis. La siembra celular se hace por perfusión coronaria lo que se conoce como re-endotelización, e inyección intramiocárdica²⁴, aunque el mayor inconveniente con la repoblación celular es la falta de homogeneidad, llevando a la trombogénesis y arritmogénesis. Tras la siembra celular, la estructura de soporte debe cultivarse en un biorreactor con control de pH, temperatura y adecuadas condiciones de flujo y presión de O_2 y nutrientes. Durante esta fase, el cultivo celular se somete a cambios de flujo pulsátil, alineamiento de fibras y estimulación mecánica, pudiendo comprobar la viabilidad celular y composición bioquímica mediante sondas, manteniendo estéril el medio. El producto final genera cierta fuerza contráctil y respuesta a fármacos y cambios electrofisiológicos, pero sin acoplamiento sincrónico de la contracción. Aunque la terapia celular resulte probadamente eficaz en el tratamiento de las enfermedades hematopoyéticas, debe recordarse que su eficacia resulta subóptima cuando se trata del manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva, como atestiguan algunos estudios (*Dream-HF*²⁵ - con MSC - y *Concert-HF*²⁶ - MSC combinadas con células

madre cardíacas-) que muestran las limitaciones de esta vía terapéutica en el caso del corazón. Éstas incluyen una efectividad limitada al corto-medio plazo, inferior a los 5 años, falta de raigambre con tendencia a la emigración celular a otros órganos y escasa tasa de supervivencia *in vivo*.

No obstante las barreras mencionadas, Li y col²⁷, han propuesto ingeniosas soluciones en modelos murino y porcino. Para aumentar su especificidad, las células madre pueden marcarse con *ferumoxitol*, y provocar su atracción focal mediante un campo magnético externo. Y en cuanto a la tasa de supervivencia, las células pueden encapsularse en un hidrogel termosensible -ácido acrílico polisopropilacrilamida- con carga electronegativa, mejorando la retención celular, reduciendo su tasa de apoptosis y aportando factores angiogénicos. La inyección de cardiomiocitos y demás células no especializadas -fibroblastos, muscular liso, endotelio- en relación 1:1, parece producir sarcómeros más elongados, con mejor contractilidad y más semejantes a los cardiomiocitos humanos, según han demostrado Tiburcy y col²⁸, reforzando la idea de las iPSC como fuente celular válida.

2.2. Impresión aditiva 3D

Historia y evolución

El proyecto de “fabricar” un corazón en el laboratorio a partir de precursores celulares y sintéticos es el santo grial de la ingeniería tisular, de la mano de los avances en Biología celular, ciencia de Biomateriales y la Ingeniería Mecánica. La impresión 3D, o

Bioimpresión Aditiva 3D (BIA3D) es un proceso de bioingeniería que puede definirse como la producción de estructuras mediante la transferencia de diseños por ordenador, para generar biomateriales con un patrón tridimensional³¹.

La primera descripción de biofabricación por impresión aditiva fue en los años 80, y aplicable sobre todo a la industria aeroespacial, del automóvil y la construcción. La técnica fue aplicada al campo de la salud para la creación de modelos-guía en la separación de gemelos univitelinos y en la reparación quirúrgica de cardiopatías congénitas, y posteriormente, en la fabricación de material protésico para reparación craneal y esternal. El gran avance de la BIA3D es consecuencia de los nuevos diseños por ordenador, capaces de convertir grandes bases de datos en un lenguaje reconocible por las bioimpresoras de alta resolución, imprimiendo células vivas y materiales plásticos (fig. 3). Así, el paso de *impresión 3D* a *BIA3D* se basa en el reconocimiento de los tejidos como estructuras tridimensionales, con una arquitectura mixta de células y ECM que puede replicarse en el laboratorio. De hecho, los primeros trabajos de Boland³², basados en la biotinta celular, ya planteaban algunas de las cuestiones prácticas actuales, como la densidad celular óptima y las cualidades del hidrogel acompañante. Pronto surgiría el reto de bioimprimir órganos humanos, especialmente, el corazón.

Son tres los pilares fundamentales de la BIA3D. En primer lugar, la íntima colaboración de ingenieros, cirujanos y biólogos en cada laboratorio, unidos en la resolución de complejos problemas técnicos y médicos. El 2º componente lo constituyen las células -cualquier tipo de células humanas- y biomateriales -con las propiedades biomecánicas de la

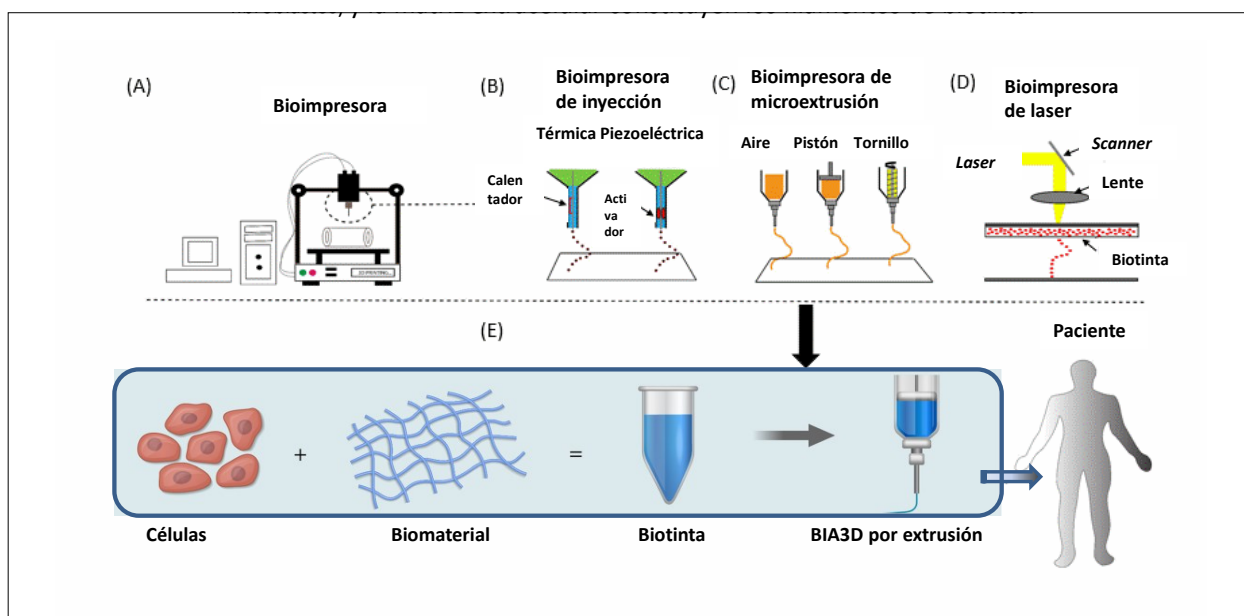


Figura 3. Representación esquemática de bioimpresoras.

Proceso de bioimpresión aditiva3D: las células (cardíacas, endoteliales, musculares lisas y, fibroblastos) y la matriz extracelular constituyen los filamentos de biotinta.

Mod. de Bioengineering 2021, 8, 133 y APL Bioeng. 2020 4, 010903

ECM de soporte-. Finalmente, los biorreactores – dispositivos especiales que replican la maduración y desarrollo fisiológicos por estímulos electro-mecánicos, térmicos y de flujo-, que definen las diversas aplicaciones del producto biofabricado³³.

Bioimpresión aditiva 3D del corazón

La producción de un corazón mecánicamente activo se ha hecho mediante descelerización del corazón de rata y posterior repoblación con miocitos³⁴ o células madre pluripotentes desarrolladas y diferenciadas. Invariablemente, en todos estos casos, la presión generada por el ventrículo izquierdo oscila en torno a 1 mmHg, reflejando la disparidad existente entre estructura y función del corazón así fabricado.

Recientemente, Noor y col.de la Universidad de TelAviv, publicaron la primera BIA3D de un corazón, en realidad, un cardioide, por sus peculiaridades biológicas y mecánicas³⁵. A partir del tejido adiposo del propio paciente se extrajeron células para su reprogramación en iPSC, y posterior diferenciación, en cardiomiocitos y células endoteliales. Ambos tipos se combinaron con hidrogel para formar la biotinta con que fabricar el parénquima cardíaco y la red vascular, respectivamente, obteniendo el producto final, de 20 x 14 mm de tamaño (fig.4). El resultado, un pequeño corazón perfundido y móvil, pero carente de una contracción isocrónica y mucho menos, de bombear sangre con latido efectivo. Unos meses más tarde, el grupo de la Universidad Carnegie Mellon, en Pittsburgh, aplicó la técnica FRESH –Freeform Reversible Embedded Suspended Hydrogels- para imprimir corazones autoperfundidos de distintos tamaños³⁶,

aunque sin conseguir replicar la función completa. El importante avance que supuso la impresión del primer corazón no deja de ser un intento de replicar el órgano en su función, si bien no se pudo demostrar ni la organización celular ni arquitectura de las miofibras propias de la estructura cardíaca. No obstante, muestra la posibilidad real de bioimprimir corazones trasplantables, asociando los factores de transcripción (octubre ¾, Sox2, c-Myc y Klf4) fundamentales para reprogramar fibroblastos cutáneos a su estado embrionario³⁷, las llamadas células madre pluripotentes inducidas –iPSC-. La importancia de este descubrimiento,, quedó confirmada posteriormente, al mostrar la posibilidad de reconvertir las iPSC en casi cualquier tipo celular del cuerpo, incluyendo cardiomiocitos plenamente funcionales³⁸.

El proceso real de BIA3D comienza con la adquisición de imágenes (cardio-RM, angio-TAC y ECO) para generar un modelo por ordenador. Las células autólogas se obtienen de una biopsia cutánea, en la que se aíslan los fibroblastos, y se reprograman como iPSC capaces de convertirse en cualquier tipo celular humano, incluyendo cardiomiocitos y células musculares lisas, y en situación ideal, células endoteliales y del tejido de conducción. Los elementos celulares reprogramados, junto con el soporte de biomateriales –hormonas, factores de crecimiento, biopolímeros- constituyen la biotinta específica que se carga en jeringas, produciendo los filamentos biosintéticos que formarán, capa a capa, el futuro corazón. El órgano así impreso se cultiva en condiciones estáticas y después pasa a un biorreactor, donde se condiciona bajo estimulación eléctrica y mecánica. El producto final resulta isogénico con el paciente y no necesita, por tanto, de terapia inmunosupresora.

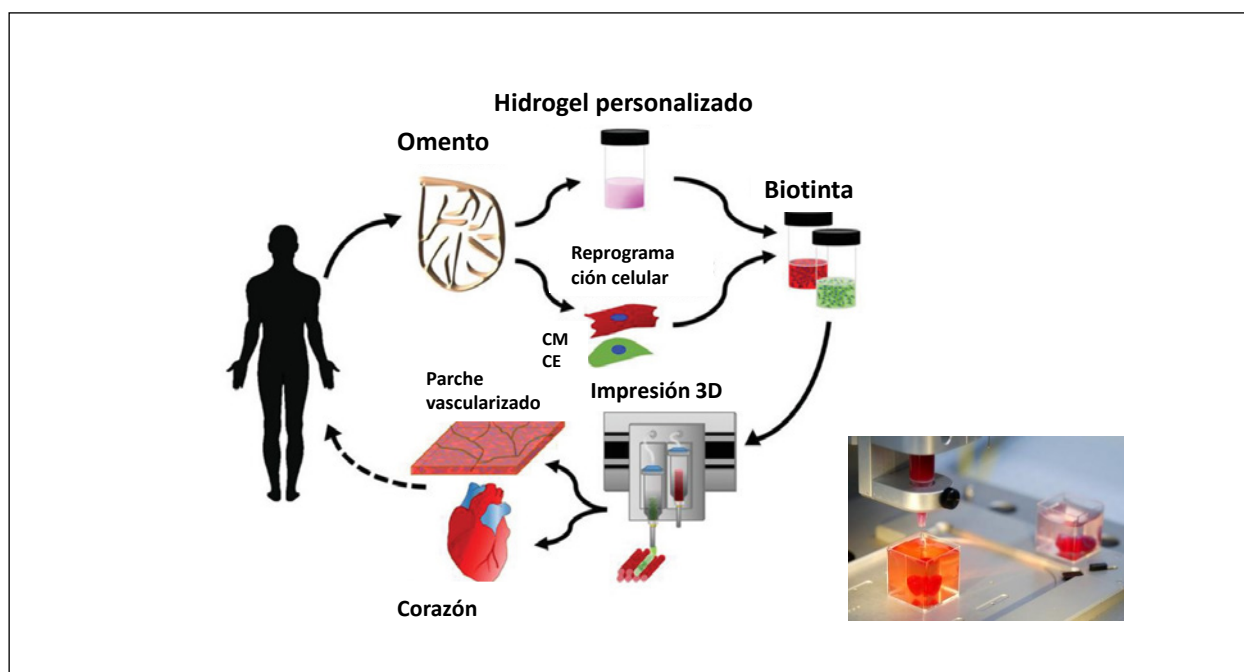


Figura 4. Impresión 3D personalizada de parches y corazón vascularizados*.

*Mod.de Adv.Sci.2019, 6 DOI: (10.1002/advs.201900344

Para la biofabricación del **músculo cardíaco** se están empleando cardiomiocitos a partir de células madre, quedando integrados junto con la microcirculación y tejido de conducción, según una determinada configuración espacial durante el proceso de impresión. La producción de parches cardíacos con vascularización propia servirán para reparar complejas cardiopatías congénitas en los pacientes pediátricos, con potencial de crecimiento a medida del corazón nativo. No obstante, la integración y funcionalidad de estos tejidos provenientes de BIA3D son, por ahora, desconocidas.

El punto de partida en la construcción de **las válvulas cardíacas** es la propia anatomía del tejido valvular natural, tratando de replicar sus propiedades biomecánicas⁴³. Con el imparable avance de las técnicas percutáneas, es posible vislumbrar un futuro en que la reparación/ reemplazo valvulares sean mínimamente invasivos, incorporando la BIA3D para fabricar válvulas a bajo coste, en el mismo acto médico y totalmente personalizadas en cada caso (fig. 5). Queda por dilucidar si la bioimpresión valvular será simultánea con el resto de tejidos cardíacos –altamente compleja– o serán incorporadas de forma robotizada al final del proceso.

La BIA3D del **tejido de conducción** eléctrica resulta más complicada, no sólo en las células de descarga del nodo sinusal y A-V sino también en las altamente especializadas fibras de Purkinje. El tratamiento de arritmias con terapia celular presenta

resultados mediocres⁴⁴, si bien el impacto clínico de la BIA3D será, probablemente, limitado al implante de grupos celulares capaces de despolarización eléctrica (*enfermedad del nodo sinusal, síndrome de QT alargado*). Algunos modelos microfisiológicos 3D –corazón en chip– para el tejido cardíaco incluyen células especializadas provenientes de pacientes genéticamente predispuestos a trastornos de conducción, lo que supone un auténtico banco de pruebas *in vitro* para el estudio de determinadas arritmias y desarrollar fármacos cardioactivos. La biotinta empleada en este tipo de impresión aditiva deberá contener poblaciones celulares modificadas de tejido muscular, pero la idea actual es reprogramar iPSC a progenitores cardiocelulares para su posterior modificación en células marcapaso y células conductoras de la despolarización⁴².

El problema de la micro- y macro-vascularización del corazón

El mayor obstáculo en la biofabricación del corazón reside en su pared ventricular, ya que resulta difícil construir un sistema microvascular competente para un espesor > 500µm. La bioimpresión de parches tisulares *ad hoc*, con la medida exacta y adecuada relación tensión-deformación, puede ser útil en casos de reconstrucción ventricular parcial³⁹, pero el tamaño de los cilindros de biotinta excede las dimensiones de capilares, vénulas y arteriolas para

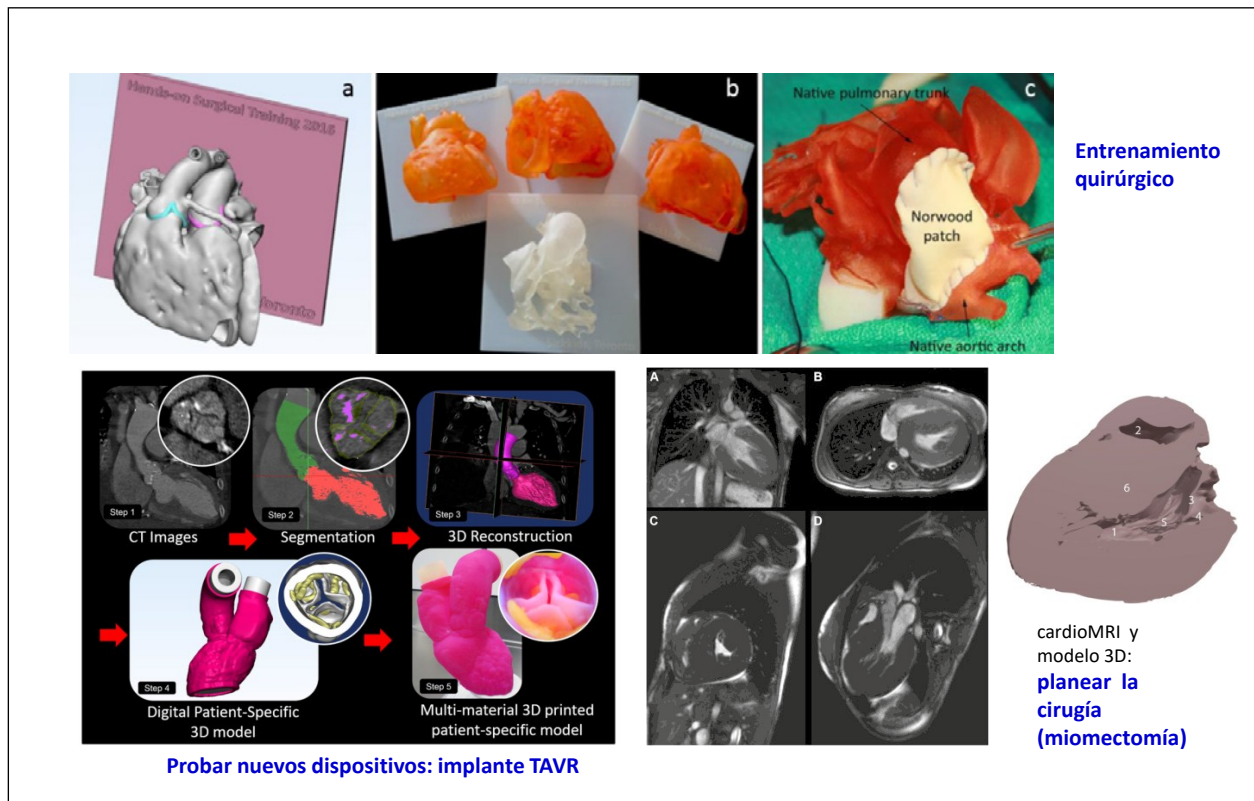


Figura 5. Aplicaciones. Impresión cardíaca 3D. Vukicevic y col. *Cardiac 3D printing*. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 February ; 10(2): 171–184. Hi-fi 3D CAD of HCM. CASE (Phila). 2022 Oct; 6(8): 350–354 TAVR. Trans aortic valve replacement

un espesor amplio, homogéneo y compacto como el humano. El proceso de impresión debe completarse con el de angiogénesis, para dotar al sistema de funcionalidad, y sigue siendo el mayor reto en este campo. Sin embargo, *Chang y Boland*⁴⁰ han conseguido imprimir segmentos microvasculares a partir de células derivadas del tejido graso junto a microestructuras vasculares cultivadas *in vitro*. Cuando estas estructuras son implantadas en tejido nativo la microcirculación del segmento trasplantado se anastomosa con el propio, marcando un posible camino para solventar el problema. En la tecnología de desceldularización-repoblación celular, la estructura de soporte (fig.2) ya contiene la red vascular propia, pero en cualquier caso, aún no se ha conseguido replicar la complejidad de la red vascular en el corazón humano.

El modelo de la arteriosclerosis coronaria ha suscitado la búsqueda de conductos vasculares endotelizados con células autólogas, tratando de reducir el riesgo de trombosis que constituye el talón de Aquiles de los injertos sintéticos⁴¹. La BIA3D con microesferas (Fig.3) ha producido microconductos vasculares, que, sometidos luego a proceso de maduración, muestran mejor biocompatibilidad y permeabilidad, aunque su preparación tarda unas 8 semanas y no resulta, por el momento, indicada desde un punto de vista clínico⁴². Un aspecto interesante de la impresión aditiva es la posibilidad de construir estructuras redundantes, p.ej. arterias coronarias, ausentes en el corazón humano natural. Así, la oclusión de un territorio coronario que conlleva el infarto de miocardio subsiguiente, podría prevenirse mediante una red coronaria supletoria –equivalente a la circulación colateral en la oclusión crónica– para mantener la viabilidad del músculo en situaciones de hipoaflujo.

3. MANIPULACIÓN GÉNICA Y TERAPIA CELULAR

Introducción

El descubrimiento de las células madre pluripotentes –iPSC– por *Gurdon* abrió las puertas a una revolución en el campo celular, mostrando que el núcleo de una célula intestinal madura de rana podía reprogramarse a un estado pluripotente⁴³. En 2006, *Yamanaka y Takahashi* ampliaron el descubrimiento al describir cuatro factores de transcripción responsables de la reprogramación de células maduras en iPSC⁴⁶, hallazgo merecedor del Nobel de Medicina, compartido con *Gurdon*, al combinar los progresos con células madre y la manipulación génica (MaG).

Concretamente, el descubrimiento de *CRISPR* (*clustered regularly interspaced palindromic repeats*) y la proteína asociada, *CRISPR-Cas9*, ha transformado el mundo de la biología molecular, convirtiéndose en una herramienta indispensable en la manipulación de cualquier genoma⁴⁷. La edición génica no está exenta de riesgos, como la carcinogénesis y la infección, pero permite modular la

respuesta inmune al implante celular o del órgano producidos a partir de iPSC, ya sean autólogas, de donantes universales o provenientes de la MaG.

Tipos celulares pluripotentes

Las iPSC **autólogas** plantean la oportunidad de diseñar injertos libres de rechazo⁴⁸, aunque el coste a nivel depersonal y el tiempo requerido para generar suficiente cantidad de células impiden, de momento, su uso para Tx inmediato. Sin embargo, si el plazo temporal es previsible, puede fabricarse un injerto –biológico o biomecánico– cardíaco único, como han demostrado en un elegante estudio *Konstantinov y col*⁴⁹, para pacientes pediátricos con corazón izquierdo hipoplásico.

Puede ampliarse la capacidad de elección mediante la creación de un biobanco universal con donantes seleccionados, por compatibilidad de haplotipo HLA (antígenos humanos leucocitarios). Las iPSC provendrían de **donantes homocigóticos** para los tipos más frecuentes de cada población, sabiendo que el tamaño de la muestra aumenta con la diversidad étnica, aunque siempre puedan existir intercambios entre los distintos laboratorios.

Y, por supuesto, la **MaG** puede generar iPSC con especificidad de alelos a partir de **donantes heterocigóticos**⁵⁰, convertidos en pseudo-homocigóticos. La necesidad de inmunosupresión sería menor y por menos tiempo, ya que la variedad de antígenos menores de histocompatibilidad existe incluso en presencia de coincidencia HLA. La tecnología CRISPR puede usarse para suprimir el clásico HLA clase I (HLA-A, -B y -C), interfiriendo el *gen $\beta 2$ -microglobulina*, con lo que las iPSC podrían evitar las células-T citotóxicas pero no las NK (*natural killer*) ni el riesgo oncogénico. Es preferible anular HLA-A y HLA-B pero reteniendo el alelo HLA-C, pues su presentación inhibe también la actividad de células NK y reduce los riesgos de carcinogénesis e infección⁵⁰. Otra estrategia consiste en inducir una cobertura inmune mediante CRISPR-Cas9, para inhibir la reacción de rechazo a iPSC alogénicas⁵¹.

Aplicaciones clínicas

La forma más sencilla de aplicación es la inyección intramiocárdica de las células madre, que se asocia a una respuesta inmune, posible provocadora de la subsiguiente mejoría funcional⁵². Por tanto, existen dudas razonables de que el beneficio observado sea debido a la terapia y diferenciación de las células madre y no a un mecanismo inmunológico, aunque actualmente hay estudios en fase preclínica para evaluar el posible beneficio de esta vía⁵³. Asimismo, los estudios clínicos en pacientes con cardiopatía terminal e inyección directa de cardiomiocitos derivados de iPSC plantean el riesgo arritmogénico, que ya ha sido descrito en animales⁵⁴.

Por otro lado, no es fácil replicar la anisotropía de los cardiomiocitos, esencial para la función

impelente del corazón. Se han propuesto varios métodos para acelerar su maduración, incluyendo ciclos de tensión-deformación y ECM biopolimérica, y lo cierto es que los parches tisulares derivados de iPSC muestran vascularización y mejora de la función cardíaca⁵⁵. No obstante, fabricar parches de tal espesor muscular (densidad celular $\sim 10^8$ células/ cm^3), manteniendo la geometría estructural cardíaca y capaz de generar fuerza contráctil, suponen un importante reto al que, además se añade la integración de un sistema vascular. Como se ha visto ya (BIA3D, El problema de la micro- y macro-vascularización del corazón), la impresión aditiva 3D ofrece la tecnología para producir estructuras tisulares vascularizadas a partir de iPSC⁵⁶, bien por repoblación celular con cardiomiocitos o progenitores celulares sobre un andamiaje estructural, bien por impresión acumulativa de filamentos celulares. Recientemente, *Kupfer y col.* han descrito la utilización de hidrogel como ECM para perfundir estructuras cavitadas 3D, con función electromecánica viable⁵⁶, hallazgo empleado por *Konstantinov y col.* en la fabricación de una biobomba ventricular para pacientes con corazón univentricular⁴⁹. Este diseño permite reducir 10 mmHg la presión venosa central en los casos de enteropatía post-reparación tipo Fontan, mejorando sensiblemente su calidad de vida.

Modificación complementaria de blastocitos: la producción del órgano-quimera

En otra línea de MaG, cabe destacar la creación de quimeras celulares mediante complemento del blastocito de otro animal no humano. El proceso consiste en tomar iPSC humanas, que se inyectan en el blastocito de un animal genéticamente modificado. La manipulación suprime el gen que expresa una determinada línea celular, justo la que produce el órgano que se quiere trasplantar después (fig.6).. Así, el blastocito modificado, con las células iPSC humanas, se implanta en el animal adulto y acaba desarrollando un órgano quimérico, al ser incapaz de esa organogénesis específica.⁵⁷ Con esta técnica se ha generado un páncreas de rata a partir de células madre embrionarias de ratón. Sin embargo, en el caso del corazón, no parece que esta técnica sea viable, por la imposible ausencia total del órgano en el blastocito complementado, con lo que el corazón quimérico sería realmente un híbrido del donante y el receptor humano⁵⁸.

Hasta el momento, se han producido embriones quiméricos de raza humana y porcina y más recientemente con primates, aunque la contribución celular humana es escasa⁵⁹. Por otro

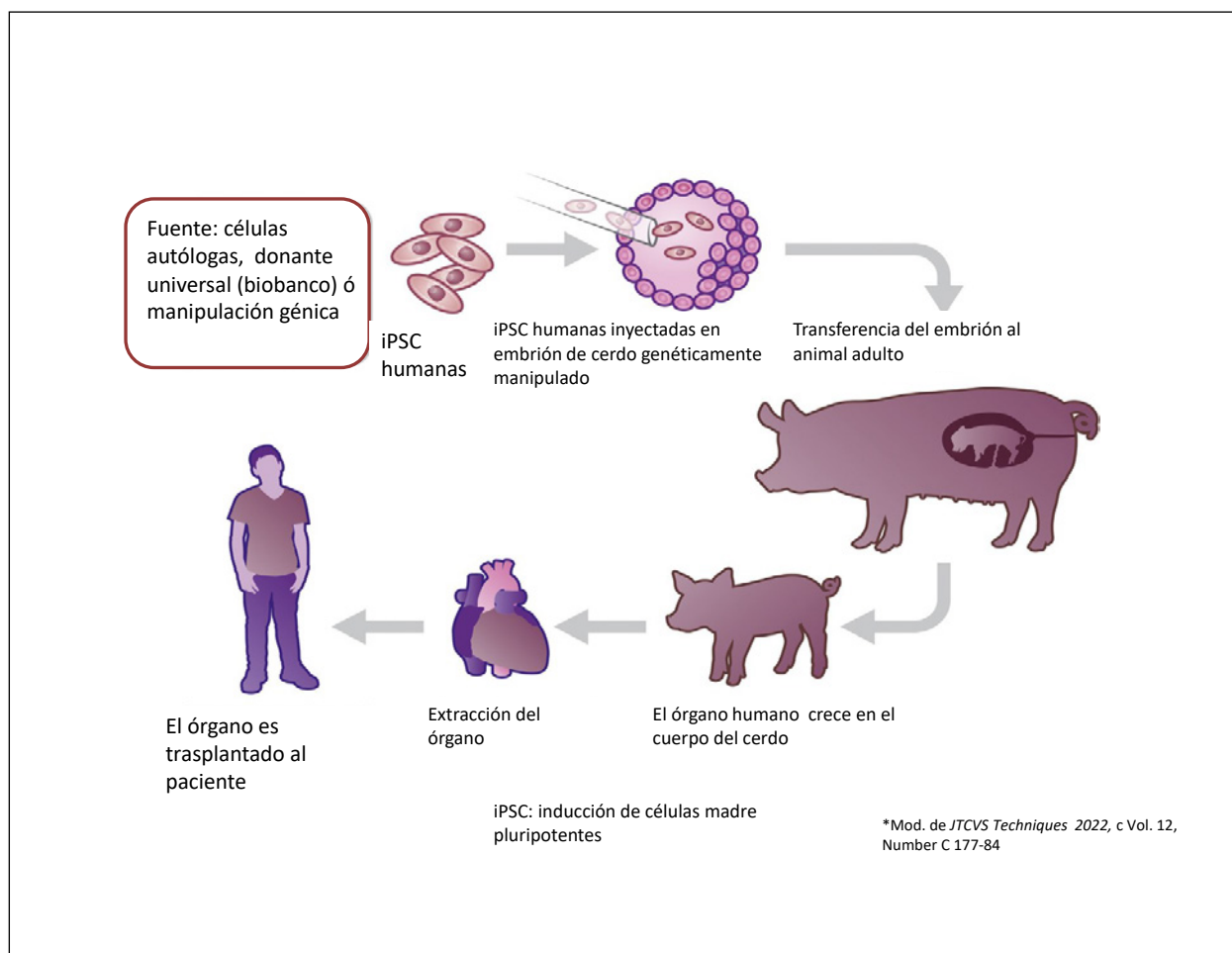


Figura 6. Generación de órganos quiméricos mediante complementación de blastocitos*.

lado, el corazón, y otros órganos producidos a partir de blastocitos complementados, tienen vascularización propia del huésped, lo que prácticamente los invalida para el Tx. Sin embargo, hay evidencia de una quimera porcina con endotelio exclusivamente humano⁵⁷, derivado de iPSC, por lo que en el futuro es plausible la producción de órganos con sistema vascular humano.

Otro aspecto a destacar en el caso de órganos-quimera es la divergencia evolutiva entre las células humanas donantes y el huésped animal elegido, pues la tasa de crecimiento somático es muy diferente entre ambos y con seguridad, también lo será su influencia en la organogénesis⁶⁰. En el ejemplo anterior de los pacientes pediátricos con corazón izquierdo hipoplásico, es posible vislumbrar la producción de un corazón quimérico apto para Tx, pero aun así, se ignora cuál sería el comportamiento de tal órgano y su estado de desarrollo evolutivo a lo largo del ciclo vital del animal⁶¹. Todo ello, sin perder de vista las cuestiones ético-legales asociadas a la producción de embriones mixtos con células humanas, especialmente en lo que se refiere al sistema nervioso y reproductivo⁶². Sin duda, la MaG supone un hito en el campo de los trasplantes en general, y del Xeno-TxC en particular, así como la

posibilidad de fabricar bio-dispositivos intracardiacos a partir de células madre. Sin embargo, resulta difícil vaticinar cuál será su alcance real y el plazo temporal en que estas líneas de trabajo fructifiquen en avances clínicos satisfactorios y permanentes (fig.7).

CONCLUSIONES

La ingeniería genética y las nuevas terapias de inmunomodulación, así como un mejor conocimiento de las compatibilidades y barreras interespecies, han contribuido a afianzar el campo del X-Tx, planteando la posibilidad de establecer un programa clínico para X-TxC. La anulación, en el cerdo, de determinados genes que expresan azúcares causantes del rechazo humoral, abre la puerta a una supervivencia prolongada del injerto, en cuyo genoma se hayan insertado genes de expresión humana para prevenir la microangiopatía y la coagulopatía de consumo.

En la repoblación celular sobre soporte, el primer reto es conseguir un andamiaje biocompatible, resuelto con métodos de descelularización.

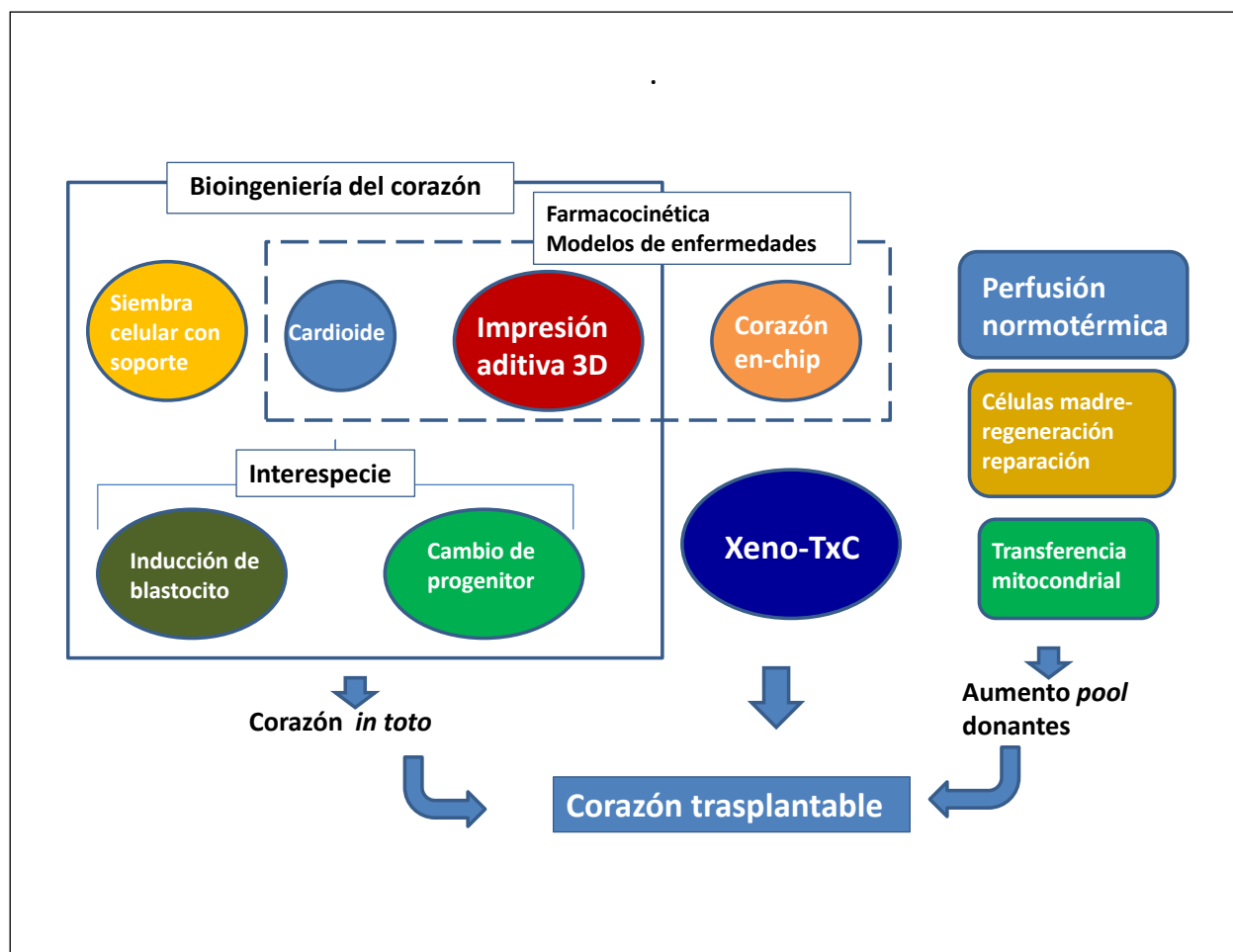


Figura 7. Ingeniería tisular para el corazón

La repoblación celular, con cariotipo estable, también parece resuelta mediante el cultivo de iPSC, pero queda un tercer obstáculo: la siembra celular efectiva de la ECM como estructura de soporte²⁹. Una posible solución reside en la BIA 3D, generando biomatrices con células³⁰, sin que, de momento, se haya conseguido replicar la compleja integridad estructural de la ECM natural. Incluso si se pudiera biofabricar un corazón, el coste actual sería prohibitivo, hasta que su producción a escala permita el uso clínico sin restricciones. Tampoco se conoce la viabilidad a largo plazo de un órgano así fabricado, ni el resultado de la interacción biomatriz-células, sin hablar de un adecuado tejido de conducción, requisito indispensable para evitar trombosis cavitaria y arritmias fatales. Realmente, existe la posibilidad técnica de imprimir un corazón vascularizado, pero otra cosa distinta es remedar la función de una compleja red vascular intramiocárdica y epicárdica, capaz de sobrevenir a las necesidades metabólicas del órgano nativo en distintas situaciones de ejercicio y esfuerzo máximo.

El segundo objetivo de la BIA3D para el corazón es la impresión de áreas miocárdicas suficientemente extensas y conservando las propiedades biológicas y mecánicas originales, especialmente, elasticidad y resistencia. La idea final es que el corazón impreso y autoperfundido, de tamaño humano, tenga capacidad isocontráctil para bombear sangre

La última incógnita sería el riesgo oncogénico asociado al uso de iPSC. Por tanto, aún está lejos la posibilidad real de plasmar las imágenes y datos específicos en un modelo 3D capaz de generar un corazón con las propiedades electromecánicas y fisiológicas adecuadas para ser trasplantado en humanos.

Las perspectivas de ampliar sustancialmente el campo del TxC vienen de la investigación con células madre, iPSC, y la posibilidad de editar el genoma mediante manipulación directa, para conseguir órganos trasplantables. También es probable que puedan biofabricarse órganos, incluyendo el corazón, sin la exigencia de inmunosupresión permanente, con el consiguiente ahorro económico y el beneficio en la calidad de vida del paciente. Estos descubrimientos deberán, necesariamente, ir acompañados de cambios legislativos *ad hoc* permitiendo su aceptación social, si es que terminan por incorporarse al conjunto de estrategias diseñadas para los pacientes con cardiopatía terminal.

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. Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation. EDQM. Vol.26. Domínguez-Gil B, ed. Strasbourg. ISSN: 2171-4118.
2. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria actividad donación y trasplante cardíaco. España, 2021: 1-85.
3. Tandukar S, Hariharan S. Xenotransplantation. Organogenesis. 2018; 14(4): 159-162.
4. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD et al. Heart transplantation in man: Developmental studies and report of a case. JAMA. 1964; 188: 1132-1140.
5. Wadiwala IJ, Garg P, Yazji JH et al. Evolution of xenotransplantation as an alternative to shortage of donors in heart transplantation. 2022; 14(6): e26284. doi:10.7759/cureus.26284.
6. Cooper DKC. The long and winding road to clinical xenotransplantation: a personal journey. Eur Surg Res. 2022; 63: 165-172.
7. Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. Nat Med. 1995; 1(9): 964-966.
8. Iwase H, Hara H, Ezzelarab M et al. Immunological and physiologic observations in baboons with life-supporting genetically-engineered pig kidney grafts. Xenotransplantation. 2017; 24(2): 10.1111/xen.12293.
9. Cooper DKC, Hara H, Iwase H et al. Justification of specific genetic modifications in pigs for clinical kidney or heart xenotransplantation. Xenotransplantation. 2019; 26(4): e12516.
10. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. N Engl J Med. 2022; 387: 35-44.
11. Längin M, Reichart B, Steen S et al. Cold non-ischemic heart preservation with continuous perfusion prevents early graft failure in orthotopic pig-to-baboon xenotransplantation. Xenotransplantation. 2021; 28(1): e12636. doi: 10.1111/xen.12636.
12. Steen S, Paskevicius A, Liao Q et al. Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. Scand Cardiovasc J. 2016; 50(3): 193-200.
13. Mohiuddin MM, Corcoran PC, Singh AK et al. Induction B-cell depletion significantly prolongs survival of GTKO.hCD46Tg pig heart xenografts up to 8 months. Am J Transplant. 2012; 12(3): 763-771. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03846.x.
14. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Hoyt RF, Thomas ML, Ayares D, Horvath KA. Genetically engineered pigs and target-specific immunomodulation provide significant graft survival and hope for clinical cardiac xenotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(3): 1106-1114.
15. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. Nat Commun. 2016; 7: 11138. doi: 10.1038/ncomms11138

16. Krishna M, Lepping P. Ethics of xeno-transplantation. *BJMP*. 2011; 4(3): a425.
17. Paris W, Jerry R, Seidlery H et al. Jewish, Christian and Muslim theological perspectives about xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2018; 25(3): e12400. doi.org/10.1111/xen.1240
18. Jenkins ED, Yip M, Melman L et al: Informed consent: Cultural and religious issues associated with the use of allogeneic and xenogeneic mesh products. *J Am Coll Surg*. 2010; 210: 402-410.
19. Scarritt ME, Pashos NC, Bunnell BA. A review of cellularization strategies for tissue engineering of whole organs. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015; 3: 43. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00043>
20. Breckwoldt K, Weinberger F, Eschenhagen T. Heart regeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863: 1749-1759.
21. Robinson KA, Li J, Mathison M et al. Extracellular matrix scaffold for cardiac repair. *Circulation*. 2005; 112(Suppl. 9): 135-143.
22. Alexanian RA, Mahapatra K, Lang D et al. Induced cardiac progenitor cells repopulate decellularized mouse heart scaffolds and differentiate to generate cardiac tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020; 1867: 118559.
23. Mills RJ, Hudson JE. Bioengineering adult human heart tissue: How close are we? *APL Bioeng*. 2019; 3(1): 010901. doi: 10.1063/1.5070106
24. Hillebrandt KH, Everwien H, Haep N et al. Strategies based on organ decellularization and recellularization. *Transpl Int*. 2019; 32: 571-585.
25. Borow KM, Yaroshinsky A, Greenberg B et al. Phase 3 DREAM-HF trial of mesenchymal precursor cells in chronic heart failure. *Circ Res*. 2019; 125(3): 265-281.
26. Bolli R, Hare JM, March KL et al. Rationale and design of the CONCERT-HF Trial (combination of mesenchymal and c-kit(+) cardiac stem cells as regenerative therapy for heart failure). *Circ Res*. 2018; 122(12): 1703-1715.
27. Li J, Hu S, Cheng K. Engineering better stem-cell therapies for treating heart diseases. *Ann Transl Med*. 2020; 8(8): 569. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.44>
28. Tiburcy M, Hudson JE, Balfanz P et al. Defined engineered human myocardium with advanced maturation for applications in heart failure modeling and repair. *Circulation*. 2017; 135(19): 1832-1847.
29. Hussain MWA, Garg P, Yazji JH, Alomari M, Alamouti-Fard E, Wadiwala I, Jacob S. Is a bioengineered heart from recipient tissues the answer to the shortage of donors in heart transplantation? *Cureus*. 2022; 14(5): e25329. doi: 10.7759/cureus.25329
30. Kałużna E, Nadel A, Zimna A, Rozwadowska N, Kolanowski T. Modeling the human heart ex vivo-current possibilities and strive for future applications. *J Tissue Eng Regen Med*. 2022; 16(10): 853-874.
31. Lee JM, Sing SL, Zhou M et al. 3D bioprinting processes: a perspective on classification and terminology. *Int J Bioprint*. 2018; 4(2): 151. <http://dx.doi.org/10.18063/IJB.v4i2.151>
32. Wilson WC Jr, Boland T. Cell and organ printing 1: Protein and cell printers. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003; 272(2): 491-496. doi: 10.1002/ar.a.10057.
33. Paez-Mayorga J, Hernández-Vargas G, Ruiz-Esparza GU et al. Bioreactors for cardiac tissue engineering. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(7): e1701504.
34. Hogan M, Mohamed M, Tao ZW, Gutierrez L, Birla R. Establishing the framework to support bioartificial heart fabrication using fibrin-based three-dimensional artificial heart muscle. *Artif Organs*. 2015; 39(2): 165-171.
35. Noor N, Shapira A, Edri R et al. 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. *Adv Sci*. 2019; 6(11): 1900344.
36. Lee A, Hudson A, Shiowski D et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019; 365(6452): 482-487.
37. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126(4): 663-676.
38. Lian X, Zhang J, Azarin SM et al. Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/beta-catenin signaling under fully defined conditions. *Nat Protoc*. 2013; 8(1): 162-175.
39. Leblanc AJ, Nguyen QT, Touroo JS et al. Adipose-derived cell construct stabilizes heart function and increases microvascular perfusion in an established infarct. *StemCells Transl Med*. 2013; 2(11): 896-905.
40. Chang CC, Boland ED, Williams SK, Hoving JB. Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies. *J Biomed Mater Res B*. 2011; 98(1): 160-170.
41. Kozaniti FK, Metsiou DN, Manara AE, Athanasios G, Deligianni DD. Recent advancements in 3d printing and bioprinting methods for cardiovascular tissue engineering. *Bioengineering*. 2021; 8 (10): 133. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8100133>
42. Ravi K, Birla, Stuart K. Williams. 3D bioprinting and its potential impact on cardiac failure treatment: an industry perspective. *APL Bioeng*. 2020; 4: 010903. doi: 10.1063/1.5128371
43. Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. 2013; 101(5): 1255-1264.
44. Li G, He X, Sun C. Induced pluripotent stem cell-based therapies for inherited arrhythmias: Opportunities and challenges involved (Review). *Mol Med Rep*. 2015. 11(1): 3-10.
45. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol*. 1962; 10: 622-640.
46. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges. *Cell Stem Cell*. 2020; 27(4): 523-531.
47. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012; 337: 816-821.
48. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1038-1046.

49. Konstantinov IE, King G, Porrello ER. From genome editing to blastocyst complementation: a new horizon in heart transplantation? *JTCVS Tech.* 2022; 12: 177-184.
50. Xu H, Wang B, Ono M et al. Targeted disruption of HLA genes via CRISPR-Cas9 generates iPSCs with enhanced immune compatibility. *Cell Stem Cell.* 2019; 24(4): 566-578.e7.
51. Rong Z, Wang M, Hu Z et al. An effective approach to prevent immune rejection of human ESC-derived allografts. *Cell Stem Cell.* 2014; 14: 121-130.
52. Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. *Nature.* 2020; 577: 405-409.
53. Guan X, Xu W, Zhang H et al. Transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial function and reverses ventricular remodeling in infarcted rat hearts. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01602-0>
54. Romagnuolo R, Masoudpour H, Porta-Sánchez A et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes regenerate the infarcted pig heart but induce ventricular tachyarrhythmias. *Stem Cell Rep.* 2019; 12(5): 967-981.
55. Gao L, Gregorich ZR, Zhu W et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Circulation.* 2018; 137(16): 1712-1730.
56. Kupfer ME, Lin W-H, Ravikumar V et al. In situ expansion, differentiation, and electromechanical coupling of human cardiac muscle in a 3D bioprinted, chambered organoid. *Circ Res.* 2020; 127: 207-224.
57. Matsunari H, Watanabe M, Hasegawa K et al. Compensation of disabled organogenesis in genetically modified pig fetuses by blastocyst complementation. *Stem Cell Rep.* 2020; 14(1): 21-33.
58. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature.* 2017; 542(7640): 191-196.
59. Crane AT, Aravalli RN, Asakura A et al. Interspecies organogenesis for human transplantation. *Cell Transpl.* 2019; 28 (9-10): 1091-1105.
60. Garry DJ, Garry MG. Interspecies chimeras and the generation of humanized organs. *Circ Res.* 2019; 124(1): 23-25.
61. Konstantinov IE, Ye XT, Fricke TA. From cellular senescence to regeneration: a quest for the holy grail for the next generation of surgeons? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 154(3): 953-954.
62. Founta KM, Papanayotou C. In vivo generation of organs by blastocyst complementation advances and challenges. *Int J Stem Cells.* 2022; 15(2): 113-121.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Montero Blanco C. Avances en Xeno-trasplante, Bio-impresión Aditiva 3D y Manipulación Génica para el futuro del Trasplante Cardíaco. *An RANM.* 2023;140(02): 170-184. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02. rev06

REVISIÓN

DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN PACIENTES OCTOGENARIOS CON TUMORES DE CABEZA DE PÁNCREAS Y PERIAMPULARES

PANCREATODUODENECTOMY IN OCTOGENARIAN PATIENTS WITH TUMORS IN THE HEAD OF THE PANCREAS AND PERIAMPULAR REGION

Carlos Jiménez Romero¹; Enrique Moreno González²; Alberto Marcacuzco Quinto³; Óscar Caso Maestro³; Clara Fernández Fernández⁴; Isabel Pérez Moreiras⁵; Iago Justo Alonso³.

1. Catedrático de cirugía de la UCM. Académico correspondiente de la RANME. Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de órganos Abdominales. H. Doce de Octubre.
2. Catedrático Emérito de la UCM. Académico de número de la RANME
3. Prof. Asociado de Cirugía y Adjunto de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. H. Doce de Octubre.
4. Especialista de Cirugía General y Ap. Digestivo
5. Adjunto de Cirugía General y Digestivo. H. Álvaro Cunqueiro (Vigo).

Palabras clave:

Tumores de cabeza de páncreas;
Duodenopancreatectomía cefálica;
Pacientes octogenarios;
Quimioterapia adyuvante/neoadyuvante.

Keywords:

Cephalic pancreatic tumors;
Cephalic pancreatoduodenectomy;
Octogenarian patients;
Adjuvant/neoadjuvant chemotherapy.

Resumen

El envejecimiento de la población española se ha constatado a lo largo de los años. En el año 2021, la población española octogenaria era de 2.285.352 personas, confirmando que España es el país europeo con la mayor esperanza de vida (82,3 años en 2020). Por otro lado, el envejecimiento de la población se ha asociado con una mayor incidencia de tumores, siendo uno de éstos el cáncer de páncreas (CP) que alcanzó una cifra total de 8.697 casos nuevos en el año 2021.

La estimación actual es que, en los próximos años, el CP en Europa va a sobrepasar en incidencia al cáncer de mama convirtiéndose en la 3ª causa de muerte relacionada con el cáncer.

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) asociada a la quimioterapia constituye la terapia estándar para la potencial curación del cáncer de cabeza de páncreas y región periampular. Sin embargo, la DPC no es una terapia universalmente aceptada para los pacientes octogenarios con CP, debido a una frecuente comorbilidad asociada y baja supervivencia esperable con la cirugía. No obstante, la disminución significativa de la mortalidad posoperatoria (25-27% de mortalidad y supervivencia del 2,5% a 5 años en el periodo 1975-1985 del pasado siglo, frente a la actual mortalidad posoperatoria <5% y supervivencia a 5 años del 15%), ha propiciado que la realización de una DPC se haya aceptado cada vez más, en base a los buenos resultados referidos, por cirujanos de probada experiencia como tratamiento del CP. En esta revisión analizaremos los procedimientos diagnósticos, indicaciones de tratamiento quirúrgico y quimioterápico y resultados con la técnica de DPC realizada en pacientes octogenarios con cáncer de cabeza de páncreas y región periampular.

Abstract

Aging of the Spanish population has been demonstrated throughout the years. Thus, in the year 2021, the number of octogenarians in Spain was 2.285.352 people, confirming that Spain was the European country with the longest life expectancy (82.3 years in 2020). On the other hand, population aging has been associated with a higher incidence of tumors, including pancreatic cancer (PC) with a total number of 8,697 cases in Spain during 2021. It has been estimated that PC will soon surpass breast cancer in Europe to become the third most common cause of cancer-related death.

Pancreatoduodenectomy (PD) associated with chemotherapy is the standard therapy for potentially curing tumors of the pancreatic head and periampular region. However, PD is not a universally accepted therapy in octogenarian patients with pancreatic head tumors due to the presence of an associated high comorbidity and low expected survival with surgery.

On the other hand, a significant decrease in postoperative mortality and increased survival (mortality rate between 25-27% and 5-year patient survival rate of 25% during the period 1975-1985 in the past century, versus <5% of postoperative mortality and 5-year survival of 15% in the present century), has encouraged highly experienced surgeons to perform increasingly a PD for pancreatic head cancer due to the good results reported.

In this review we analyze the diagnostic procedures, indications for surgical therapy and chemotherapy, and results using PD technique in octogenarian patients suffering from tumors located in the head of the pancreas or periampular region.

Autor para la correspondencia

Carlos Jiménez-Romero

Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales.

Hospital Universitario Doce de Octubre. 4ª Planta.

Ctra de Andalucía Km 5,4. 28041 - Madrid.

Tlf.: +34 91 779 23 92 | E-Mail: carlos.jimenez@inforboe.es

ABREVIATURAS

CA 19.9 (antígeno de cáncer 19.9); CEA (antígeno carcinoembrionario); CP (cáncer de páncreas); DPC (duodenopancreatectomía cefálica); FP (fístula pancreática); PET (tomografía por emisión de protones)-TAC; RM (resonancia magnética); TAC (tomografía axial computarizada).

INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la edad de la población se ha convertido en un fenómeno global. La población española sigue un curso similar, con un envejecimiento demostrable por la pirámide de población desde el año 1995, observándose un ensanchamiento progresivo hacia la cúspide de la pirámide en el año 2050. España, con una población total, en enero de 2021, de 47.398.695 habitantes, de los cuáles 2.285.352 (4,76%) eran octogenarios (Figura 1) (1), es el país europeo con la esperanza de vida más larga (82,3 años en el año 2020), lo cual es lógico que se corresponda

también con una mayor incidencia de tumores, entre los que se encuentra el cáncer de páncreas (CP) (8.697 nuevos casos en 2021) (2), debido a un aumento que cursa paralelo a la progresión de la edad, incluso evidente en personas mayores de 85 años (3). El incremento progresivo del CP ha sido constatado durante las últimas décadas, con una previsión actual sombría, ya que se estima que el CP en Europa va a sobrepasar en incidencia al cáncer de mama constituyendo la 3ª causa de muerte relacionada con el cáncer. Debido a la baja supervivencia del CP, la incidencia y mortalidad presentan actualmente similares tasas (4,8 y 4,4 /100.000 personas, respectivamente) (4).

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) asociada a la quimioterapia constituye la terapia estándar para la potencial curación del cáncer de cabeza de páncreas (5). Sin embargo, la DPC no es una terapia universalmente aceptada para los pacientes octogenarios con CP, debido a la mayor comorbilidad asociada y baja supervivencia esperable con la cirugía (6).

En el presente trabajo revisaremos el estado actual en cuanto al diagnóstico, tratamiento y resultados de los pacientes octogenarios con cáncer de cabeza de páncreas y región periampular.

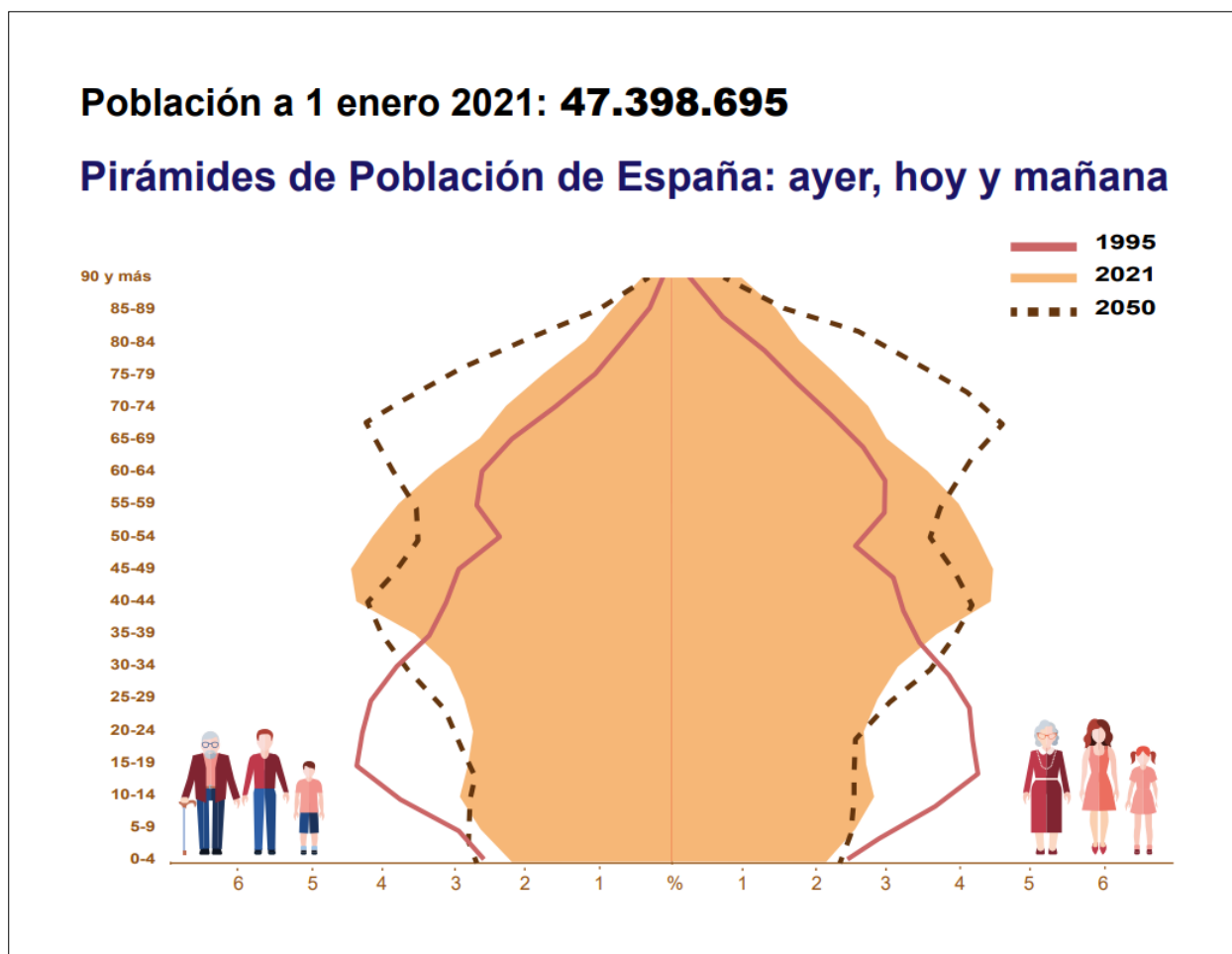


Figura 1. Pirámide de Población en España (pasado, presente y futuro).

TUMOROGÉNESIS ASOCIADA AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

La incidencia de tumores se asocia al progresivo aumento de la edad. A mayor edad, hay una mayor probabilidad de contacto con carcinógenos. La alteración del metabolismo hepático y renal que se presenta en la población envejecida da lugar a un tiempo más prolongado de contacto del organismo con agentes carcinógenos (8).

Ante un tratamiento oncológico, hay que considerar los riesgos previsiblemente asociados con la terapia elegida y los superiores beneficios que se puedan obtener en términos de supervivencia, calidad de vida y mantenimiento de la reserva funcional (9). El tratamiento oncológico debe ser seguro en los pacientes geriátricos con aceptable edad biológica, aunque sin obviar determinados factores como el estado psicosocial y familiar, comorbilidad, fragilidad y tratamientos médicos que pueden suponer un riesgo para los pacientes (10).

ALTERACIONES FUNCIONALES DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

En la población geriátrica hay un deterioro de todas funciones orgánicas que permanecen estables en reposo, pero que en situaciones de sobrecarga o estrés (cirugía mayor, infección trasplantes, etc.) suelen alterarse. Se considera de primordial importancia la enfermedad cardiovascular por ser la causa de muerte más frecuente en pacientes geriátricos. La alta incidencia de aterosclerosis en la población geriátrica va a propiciar el desarrollo de hipertensión arterial, alteraciones del ritmo cardiaco, isquemia coronaria y fallo cardiaco, morbilidad que constituye el origen más frecuente de mortalidad operatoria (11). Las complicaciones respiratorias, como causas de mortalidad, siguen en frecuencia a las cardiovasculares en pacientes intervenidos de edad avanzada. Asimismo, la inmunidad deprimida, propia del paciente geriátrico, va a favorecer la aparición de neoplasias, fenómenos de autoinmunidad e infecciones posoperatorias (12). Otros factores que deben tenerse en cuenta, antes de decidir la cirugía, es la presencia de malnutrición, diabetes y alteración de la función renal, comorbilidades asociadas a las infecciones.

Los cambios pancreáticos morfológicos y funcionales (resistencia a la insulina), y la aparición de neoplasias intraepiteliales, mucinosas papilares intraductales y adenocarcinoma van a ir también asociados al envejecimiento (13).

ALTERACIÓN DEL ESTADO PSICOFÍSICO ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO

El ingreso hospitalario se considera la causa más común del deterioro funcional de los pacientes geriátricos. Así, entre el 30% y el 60% de los

pacientes geriátricos que han estado ingresados van a sufrir un deterioro de alguna de sus capacidades para mantenerse activos en la vida diaria, siendo mayor este riesgo a partir de los 70-75 años. No obstante, esta dependencia puede desaparecer a partir de los 3-6 meses de su alta hospitalaria.

El apoyo familiar y la rehabilitación preoperatoria y posoperatoria precoz, con ejercicios aeróbicos y de resistencia, pueden mejorar la función muscular y ósea y contribuir a la reducción de complicaciones posoperatorias y al aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer (14, 15).

La fragilidad es un síndrome caracterizado por la reducción de la reserva fisiológica por procesos patológicos o yatrogénicos debido a la discapacidad relacionada con la edad, habiéndose referido que una puntuación alta de la escala de fragilidad clínica se asocia a una menor supervivencia global y específica del CP (16). La caquexia es un síndrome multifactorial caracterizado por pérdida de peso y masa muscular y/o grasa, mientras que la sarcopenia se caracteriza por la edad avanzada y/o pérdida de masa y función muscular, ambas entidades con cierto grado de solapamiento (17). La presencia de fragilidad, incluyendo la sarcopenia y osteopenia, se asocia con una mayor tasa mortalidad y complicaciones posoperatorias en pacientes con tumores hepatobiliares y pancreáticos.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El CP es más frecuente en hombres, observándose la incidencia más elevada entre los 60 y 80 años. Existe una predisposición genética en el 10% de los casos, con un aumento de 4,6 veces el riesgo de CP cuando lo ha padecido un familiar de primer grado.

El aumento del CP se ha atribuido a los factores de riesgo como el sedentarismo, obesidad, diabetes, ingesta alcohólica, consumo de tabaco, carnes rojas, grasas, alimentos que contienen nitrosaminas (18), a la mayor tasa de diagnóstico clínico y radiológico del cáncer y al incremento de la esperanza de vida de la población (19). Entre las mutaciones genéticas y síndromes asociados con el CP se incluyen el síndrome de cáncer pancreático familiar, pancreatitis hereditaria, síndrome de la mola múltiple atípica familiar, síndrome de Peutz-Jeghers y un subgrupo de pacientes con síndrome de Lynch y pacientes con mutaciones germinales en genes predisponentes en CP (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2).

La detección precoz del CP sólo se debe hacer en pacientes de alto riesgo, a la edad de 50 años, mediante ecoendoscopia, con o sin tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), con lo cual, en caso de diagnóstico precoz, se pueden realizar resecciones curativas con mayor frecuencia y supervivencia. El antígeno de cáncer 19.9 (CA 19.9) es el marcador tumoral de mayor

utilidad clínica en CP y sus niveles preoperatorios se correlacionan con la estadificación y resecabilidad del tumor, mientras que en el posoperatorio se correlacionan con la supervivencia a largo plazo (9).

DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO Y CRITERIOS DE RESECABILIDAD TUMORAL

La aparición de síntomas en pacientes >65 años, como dolor epigástrico irradiado a la espalda, diabetes de reciente aparición y pérdida inexplicada de peso, puede hacer sospechar un CP, aunque estos síntomas son difíciles de encajar en pacientes geriátricos con enfermedades musculoesqueléticas crónicas y reducción natural de la masa corporal. Recientemente, se ha reportado que no existen estudios con evidencia probada de la efectividad del cribaje en la población caracterizada por la edad avanzada, historia familiar previa de CP o diabetes de reciente aparición (20).

Tabla 1. Protocolo preoperatorio en cáncer de cabeza de páncreas

Valoración de la resecabilidad y extensión tumoral
- TAC/RM toraco-abdominal - Ecoendoscopia/biopsia - PET-TAC (ante dudas de metástasis) - Analítica: hemograma, coagulación, bioquímica, CA 19.9, CEA* - Valoración anestésica: función cardíaca (ecocardiografía) y pulmonar
Drenaje preoperatorio de vía biliar
- Indicación: bilirrubina entre 12-15 mg/dl, retraso quirúrgico, neoadyuvancia - Técnicas: CPRE* o CTPH*
Comité multidisciplinar
- Presentación y discusión del caso - Información al paciente y familia del riesgo y beneficios de la cirugía - Decisión de realizar neoadyuvancia en tumores <i>borderline</i>.
*Antígeno de cáncer 19.9 (CA 19.9); Antígeno carcino-embriionario (CEA); CPRE Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE); Colangiografía transparieto-hepática

Ante la sospecha de tumor de cabeza de páncreas se realizan las pruebas protocolarias preoperatorias pertinentes aceptadas en nuestra Unidad de Cirugía HBP (Tabla 1). La realización de un tomografía por emisión de protones (PET)-TAC en pacientes donde se contempla la DPC no es generalmente aceptada, aunque sí en Reino Unido para descartar metástasis no visibles por TAC/RM (21).

Los criterios de resecabilidad, ampliamente aceptados y aplicados en nuestra Unidad de Cirugía HBP, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de resecabilidad del cáncer de cabeza de páncreas

Resecable: no invasión de vena porto-mesentérica y plano de disección entre el tumor y tronco celiaco (TC), arteria hepática (AH) y arteria mesentérica superior (AMS).

Potencialmente resecable: estenosis o infiltración de vena porto-mesentérica superior que permita la resección y reconstrucción venosa y/o tumor en contacto con AH o AMS en <180° y ausencia de diseminación tumoral extrapancreática. **Resección R0:** márgenes libres de tumor.

Irresecable:

***Localmente avanzado:** tumor rodea >180° la AMS o TC.

***Metastásico:** diseminación tumoral extrapancreática (peritoneo, colon, etc.).

TÉCNICA QUIRÚRGICA Y COMPLICACIONES DE LA DPC

El objetivo más importante en pacientes octogenarios con CP es no sólo conseguir el potencial beneficio de la cirugía sino también una mejora de la calidad de vida posoperatoria y la recuperación funcional (22).

La técnica DPC, descrita por Whipple, en 1935, es universalmente utilizada en todos los pacientes independientemente de su edad. Esta técnica consiste en la resección del duodeno, cabeza de páncreas, primer asa yeyunal y antro gástrico. Una variante de esta técnica es la preservación pilórica, introducida por Traverso y Longmire en 1980, en la cual se preservan el antro gástrico y los 2 primeros cm de duodeno. La reconstrucción post-resección se realiza mediante una pancreatocoyunostomía término-lateral o término-terminal. Alternativamente, otros cirujanos utilizan una pancreatocogastrostomía para derivar la secreción pancreática. La derivación biliar se realiza mediante una hepaticoyunostomía y la del contenido gástrico mediante una gastroyunostomía (a 65 cm de la anastomosis biliar). En caso

de preservación pilórica se efectúa una duodenoyeyunostomía término-lateral (Figura 2).

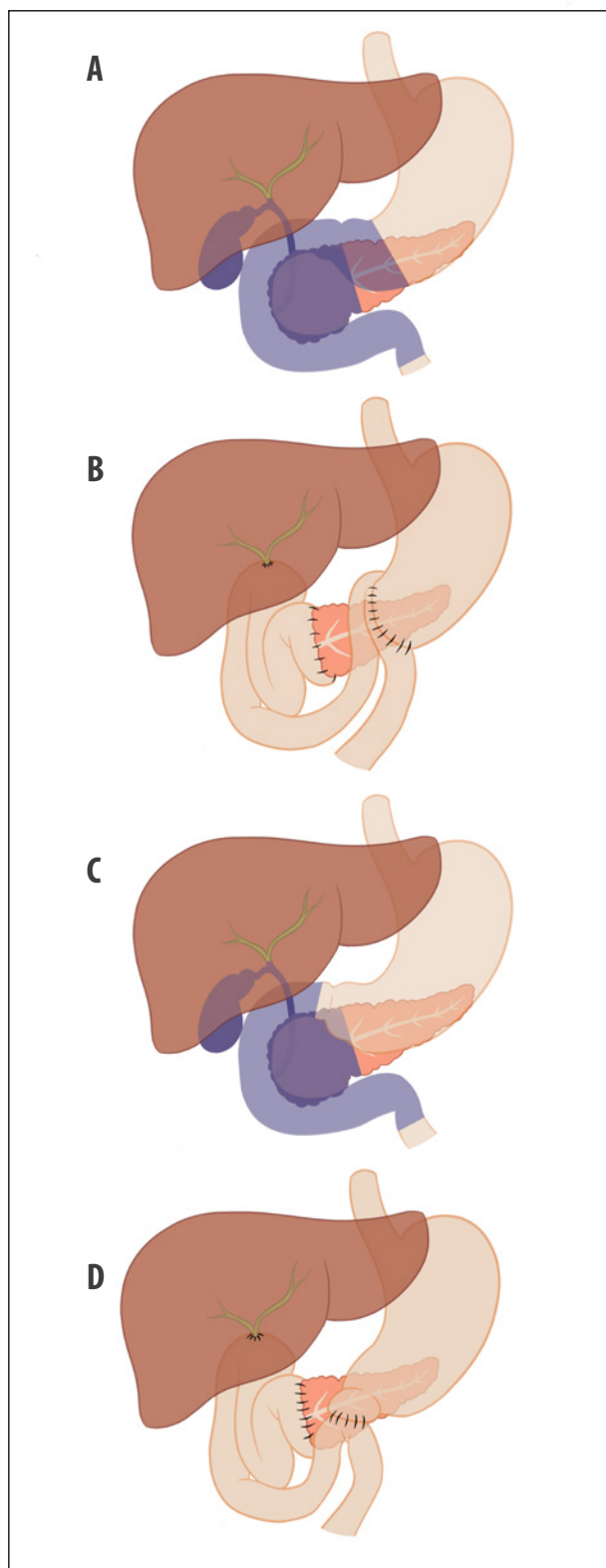


Figura 2. Duodenopancreatectomía cefálica (DPC) sin preservación pilórica (A) y anastomosis gastro-yeyunal (B). DPC con preservación pilórica (C) y anastomosis duodeno-yeyunal (D).

FÍSTULA PANCREÁTICA POST-DPC: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS PREVENTIVAS

El talón de Aquiles de la DPC es la fístula pancreática (FP) como principal causa de morbimortalidad de esta técnica, sobre todo en pacientes de edad avanzada donde la fragilidad es más frecuente. Mediante la colocación de un tutor transanastomótico pancreaticoyeyunal, bien interno o externo, se ha conseguido disminuir la incidencia y gravedad de las FP en comparación con el grupo de pacientes sin tutor anastomótico (23, 24).

La FP se produce por filtración de jugo pancreático a través de la pancreatico-yeyunostomía dando lugar a la autodigestión y destrucción de los tejidos anastomóticos con la subsiguiente dehiscencia y filtración de contenido bilioentérico hacia la cavidad abdominal desarrollándose una peritonitis, absceso intraabdominal, hemorragia, sepsis, etc. Las FP se han clasificado en 3 grados, según la gravedad: A) Bioquímica (asintomática; B) Sintomáticas (resolubles por tratamiento endoscópico o radiológico intervencionista); y C) Desarrollo de complicaciones graves (fallo orgánico) que precisan un tratamiento agresivo (reintervenciones) (Figura 3).

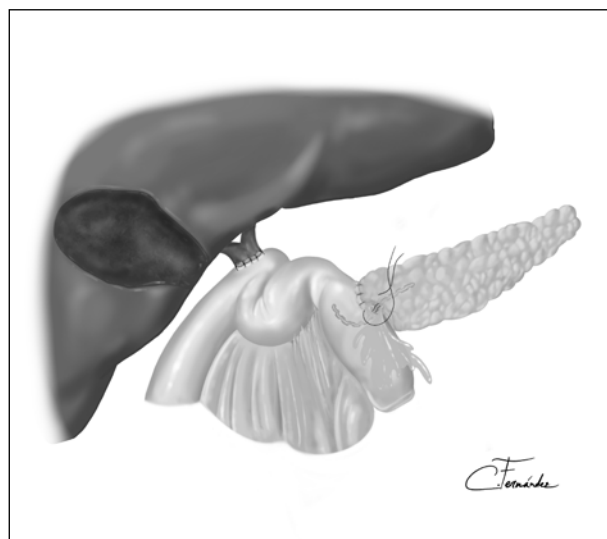


Figura 3. Fístula en la línea de sutura pancreático-yeyunal

La incidencia de FP post-DPC, grados B+C, oscila entre 11,1-22,7% (25, 26). Los factores de riesgo más comunes de las FP son: conducto pancreático <3 mm, consistencia blanda del páncreas (esteatosis), no utilización de tutor interno o externo del conducto de Wirsung o DPC por tumores duodenales, ampulares y neuroendocrinos, tiempo de cirugía >7 horas y transfusión importante (23, 25-27). Por tanto, las medidas preventivas de la FP van encaminadas a evitar los referidos factores de riesgo. Así, debemos utilizar la tutorización interna o interna-externa del

Wirsung para disminuir las FP, aunque parece ser más utilizada la tutorización interna-externa (26) por las ventajas que se muestran en la Figura 4.

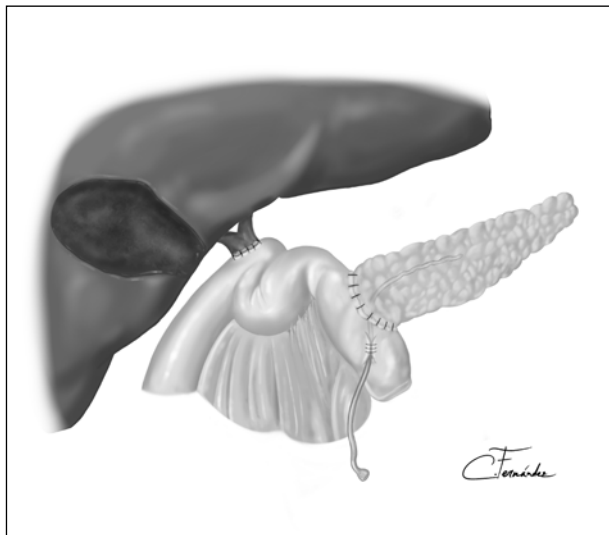


Figura 4. Ventajas de la tutorización interna-externa del conducto de Wirsung

Ventajas de la Tutorización interna-externa

- Facilita la realización y cicatrización de la pancreatoyeyunostomía (PY) (actúa como férula)
- Evita la acumulación de secreción pancreática en el yeyuno y disminuye la presión intraluminal del asa yeyunal
- Control del débito diario del jugo pancreático
- Control radiológico del catéter
- La aplicación de presión negativa (20-40 cm H₂O) reduce la tasa de FP relevantes (B o C)
- Retirada del tutor a las 5-6 semanas de la DPC

MORBILIDAD, MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA POST-DPC

Para mostrar la significativa mejoría de la mortalidad posoperatoria y supervivencia del CP a lo largo del tiempo, referimos 2 grandes series multicéntricas: 1) Serie americana sobre 13.560 pacientes, con mortalidad posoperatoria del 45,2% y supervivencia del 2,6% a 5 años, durante el primer periodo del estudio (1957-1976); y mortalidad posoperatoria del 27,6% y supervivencia del 9,7% a los 5 años durante el segundo periodo (1977-1986) (28); y otra serie multicéntrica japonesa (57 hospitales) con una experiencia de 26 años, publicada en 1977, refiriendo también malos

resultados (mortalidad posoperatoria del 25% y supervivencia a 5 años del 2,6%) (29). Sin embargo, los resultados han cambiado radicalmente en cuanto a la mortalidad posoperatoria actual, siendo <5% en muchos centros con gran experiencia y volumen (30). Por otro lado, la supervivencia actuarial a 5 años se halla entre el 15-20%, y la supervivencia mediana de 28 meses, cuando a la cirugía se asocia quimioterapia con gemcitabina+capecitabina, y 55 meses cuando la quimioterapia neoadyuvante es con FOLFIRINOX (5, 31).

CONTROVERSIA DE LA DPC EN PACIENTES OCTOGENARIOS CON CÁNCER DE PÁNCREAS

No obstante, a pesar de la mejora de los resultados obtenidos con la cirugía y la quimioterapia, la edad avanzada del paciente sigue siendo para muchos cirujanos un motivo de exclusión del tratamiento quirúrgico por la percepción del mayor riesgo posoperatorio. Así, sólo el 51% de una serie americana de 10.505 pacientes con CP locorregional, de 77,1±7,1 años de media, fueron tratados con alguna de estas modalidades: cirugía y quimioterapia (11,1%), cirugía (10,8%) o quimioterapia (29,1%) (32). Recientemente, según la base de datos del American College of Surgeons y de la American Cancer Society, sólo el 44,5% de los pacientes >80 años recibieron tratamiento oncológico (cirugía, quimioterapia o radioterapia), habiéndose observado un beneficio global en la supervivencia a pesar de la mortalidad más alta que en los pacientes más jóvenes (33).

El descenso de la mortalidad posoperatoria en pacientes mayores con CP se atribuye a la mejora de las técnicas quirúrgicas y anestésicas y selección y cuidados posoperatorios de los pacientes. Desde el inicio de la década de los 90 del pasado siglo, en centros con gran experiencia en cirugía pancreática, la DPC se convirtió en un procedimiento seguro en tumores de cabeza de páncreas y periamplares, incluso en pacientes >80 años, confirmando en varias series con la obtención de tasas de mortalidad inferiores al 5% (34-36). No obstante, la decisión de realizar una DPC en pacientes >80 años con tumor de cabeza de páncreas es controvertida y difícil de aceptar para muchos cirujanos debido a la mayor comorbilidad cardiovascular y pulmonar, reflejada por una mayor frecuencia de grados III y IV de la clasificación ASA (37), fragilidad asociada a la edad avanzada, trauma quirúrgico, mal pronóstico por el tipo de tumor (38-40), CP más agresivo en pacientes mayores (41) y baja supervivencia esperable por la cirugía (6, 42). Existe un sutil balance entre la biología de la enfermedad, la salud global y la capacidad de resistencia del paciente y los riesgos inherentes a la DPC (43). Así, la evaluación de la fragilidad, como indicador de la reserva funcional, se ha convertido en un parámetro importante, ya que los pacientes frágiles, con alta comorbilidad asociada y tratados quirúrgicamente van a presentar un alto riesgo de complicaciones posoperatorias, estancias hospitalarias

largas y mayor mortalidad (35, 44). En una reciente revisión de 6 series de CP se ha demostrado que la prehabilitación antes de la cirugía puede mejorar los resultados posoperatorios de la resección, aunque no se ha observado un consenso respecto al momento o al periodo de ejercicios. No obstante, el periodo de prehabilitación oscilaba entre 2-4 semanas en pacientes no tratados con neoadyuvancia y 2-6 meses en los tratados con neoadyuvancia. Los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento oscilaban entre 20-60 minutos/sesión (45).

La evaluación preoperatoria por un comité multidisciplinar, en un centro con experiencia, de la fragilidad y la aplicación de medidas de prehabilitación física y nutricional son fundamentales para obtener buenos resultados con la cirugía (15, 46). Asimismo, debido a la peor supervivencia en pacientes con CP no resecados, el potencial beneficio de la resección se debe sopesar con los riesgos de la cirugía pancreática (43). En pacientes octogenarios con tumores indolentes, de crecimiento lento, como los neuroendocrinos y las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI), la cirugía puede ser innecesaria, ya que dichos pacientes pueden fallecer por otras causas ajenas a dichas neoplasias (43).

RESULTADOS EN LA LITERATURA DE LA DPC EN OCTOGENARIOS

Sólo hay varios metaanálisis y unas 8 series publicadas en la literatura con más de 50 pacientes octogenarios tratados mediante DPC por CP. Los estudios son heterogéneos y retrospectivos con general ausencia de consenso en cuanto a indicaciones y resultados. En la revisión de experiencias con más de 50 casos, la mortalidad posoperatoria oscilaba entre 1,9-6,2% y la morbilidad entre 45-52% (35, 40, 42, 47). De un metaanálisis de 10 series sólo en 2 de éstas la mortalidad y estancia posoperatoria fueron más altas en pacientes octogenarios (39) debido a la mayor morbilidad (42). Otro metaanálisis más reciente muestra también una significativa mayor tasa de mortalidad y complicaciones posoperatorias en pacientes octogenarios en comparación con los de menor edad (48). Sin embargo, en 5 series unicéntricas revisadas no hubo diferencias significativas, en cuanto a mortalidad y morbilidad posoperatorias, entre mayores y menores de 80 años con CP y DPC (26, 35, 37, 40, 43). Las causas más frecuentes de mortalidad han sido las cardiovasculares y pulmonares (36, 42). En un análisis de 9 estudios comparativos, la supervivencia mediana de la DPC en pacientes <80 años osciló entre 12-40 meses frente a 10-33 meses en octogenarios (48). En los análisis multivariantes, varios autores han demostrado que la edad no es un factor de riesgo de morbilidad en pacientes octogenarios tratados con DPC (26, 35, 46).

Hasta hace poco, la quimioterapia se ha utilizado escasamente en pacientes octogenarios, habiéndose incrementado su uso en los últimos años,

sobre todo la neoadyuvante con FOLFIRINOX en tumores *borderline* por aumentar la tasa de resecabilidad y supervivencia y disminuir la mortalidad (30, 36). Por otro lado, la quimioterapia adyuvante presenta el inconveniente de que pueda no utilizarse ante la presencia de frecuentes complicaciones posoperatorias que impidan su uso durante el periodo ventana, más favorable (40). La monitorización de la quimioterapia neoadyuvante se realiza con pruebas de imagen (TAC, RM, PET-TAC) y el marcador tumoral CA 19.9, cuyo descenso es un factor favorable para la supervivencia, mientras que su aumento se asocia a enfermedad metastásica en el 50% de los casos.

En cuanto al estudio de pacientes nonagenarios con CP de una serie americana (National Cancer Database) se observó que la supervivencia mediana fue de 11,6 meses mediante tratamiento con DPC, 20,4 meses con DPC y adyuvancia, 7,2 meses sólo con quimioterapia y 11 meses con quimio-radioterapia, con la conclusión de ser más razonable el tratamiento inicial con quimio-radioterapia y subsiguiente valoración de la DPC si el estado clínico del paciente lo permite (49).

Según nuestra experiencia de 189 pacientes con tumores de cabeza de páncreas, tratados mediante DPC, la mayoría con tutorización interna-externa del conducto de Wirsung (50), en el análisis comparativo entre 30 pacientes mayores y 159 menores de 80 años no se observaron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones posoperatorias, siendo la mortalidad posoperatoria del 3,3% en pacientes octogenarios versus 3,1% en pacientes <80 años. La supervivencia a largo plazo fue menor en los pacientes octogenarios debido a la mayor incidencia de comorbilidad cardiovascular y diabetes preoperatoria y mayor agresividad tumoral evidenciada por la presencia preoperatoria de anemia, valores más altos de bilirrubina y CA 19.9, e invasión neural y vascular y resección R1 observadas al examinar la pieza de DPC. Por otro lado, en el análisis multivariable, sólo la presencia de una FP y la no utilización de tutor interno-externo del conducto de Wirsung influyeron de forma significativa en la mortalidad a 90 días (26).

CONCLUSIONES

La realización de una DPC en pacientes octogenarios puede hacerse de forma segura en centros con gran experiencia y volumen en cirugía pancreática. La edad cronológica *per se* no es motivo de contraindicación para la DPC, siendo más importante la edad biológica del paciente. Los pacientes octogenarios precisan una evaluación preoperatoria cuidadosa de la fragilidad y reserva funcional con una adecuada prehabilitación antes de realizar la DPC con el fin de disminuir la morbilidad posoperatoria y aumentar la supervivencia. La utilización de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante debe valorarse, ya que se ha demostrado que aumenta la supervivencia de los pacientes.

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. Pirámide de población empadronada en España (1 de enero de 2021). INE. Fuente: Estadística del Padrón Continuo.
2. Las cifras del cáncer en España (2022). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). www.seom.org [consultada el 23-02-2022].
3. Renz BW, Khalil PN, Mikhailov M et al. Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: a retrospective Cohort Study. *Int J Surg*. 2016; 28: 118-125.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144: 1941-1953.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghanesh P et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 1011-1024.
6. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2007; 246: 173-180.
7. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cells strains. *Exp Cell Res*. 1965; 37: 614-636.
8. Medina-Chávez H, García Rodríguez R. Cáncer: Peculiaridades en el envejecimiento. En: Rodríguez García R, Lazcano Botello G. *Práctica de la Geriátrica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill; 2011.
9. NCCN. Pancreatic adenocarcinoma. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 2020; 1.
10. Somasundar P, Mourey L, Lozza L, Maggi S, Stepney R. Advances in geriatric oncology: a multidisciplinary perspective. *Tumori*. 2018; 104: 252-257.
11. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 130: 2215-2245.
12. Sadhiggi AA. Aging and the immune system: an overview. *J Immunol Methods*. 2018; 463: 21-26.
13. Matsuda Y. Age-related morphological changes in the pancreas and their association with pancreatic carcinogenesis. *Pathol Int*. 2019; 69: 450-462.
14. Lafont C, Gerard S, Voisin T, Pahor M, Vellas B, Force T; and members of IAGG/AMP. Reducing "iatrogenic disability" in the hospitalized frail elderly. *J Nutr Health Aging*. 2011; 15: 645-660.
15. Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K et al. Impact of preoperative nutritional support and rehabilitation therapy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26: 1698-1706.
16. Mima K, Hayashi H, Nakagawa S et al. Frailty is associated with poor prognosis after resection for pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26: 1938-1946.
17. Takeda T, Sasaki T, Suzumori C et al. The impact of cachexia and sarcopenia in elderly pancreatic cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26: 1293-1303.
18. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009; 170: 403-413.
19. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 9694-9705.
20. Henrikson NB, Bowles EJ, Blasi PR et al. Screening for pancreatic cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services Task Force. *J Am Med Assoc*. 2019; 322: 445-454.
21. Graneth P, Hanson R, Titman A et al. PET-PAN: Multicentre prospective diagnosis accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess*. 2018; 22: 1-114.
22. Baltatzis M, Rodriquenz MG, Siriwardena AK, Cariño ND. Contemporary management of pancreas cancer in older people. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(3 Pt A): 560-568.
23. Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg*. 2012; 99: 524-531.
24. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): a systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine*. 2017; 96e6858.
25. McMillan MT, Vollmer CM, Asbun HJ et al. The characterization and prediction of ISPF grade C fistulas following pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20: 262-276.
26. Justo Alonso I, Alonso Murillo L, Marcacuzco Quinto A et al. Duodenopancreatectomía cefálica en pacientes octogenarios con tumores de páncreas. *Cir Esp*. 2023 (en prensa).
27. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013; 216: 1-14.
28. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Alwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg*. 1995; 82: 111-115.

29. Nakase A, Matsumoto Y, Uchida K, Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: Cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann Surg.* 1977; 185: 52-59.
30. Hackert T, Klaiher U, Pausch T, Mihaljevic AL, Büchler MW. Fifty years of surgery for pancreatic cancer. *Pancreas.* 2020; 49: 105-113.
31. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2395-2406.
32. Parmar AD, Vargas GM, Tamirisa NP, Sheffield KM, Riall TS. Trajectory of care and use of multimodality therapy in older patients with pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2014; 156: 280-289.
33. Li R, Vazquez J, Novak J et al. Patterns of care and treatment outcomes in patients aged 80 or older with non-metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11: 652-659.
34. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications and outcomes. *Ann Surg.* 1997; 226: 248-257. Cameron J L, He J.
35. Makary MA, Winter JM, Cameron JL et al. Pancreatoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 347-356.
36. Cameron J L, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg.* 2015; 220: 530-536.
37. Belyaev O, Herzog T, Kaya G et al. Pancreatic surgery in the very old: Face to face with a challenge of the near future. *World J Surg.* 2013; 37: 1013-1020.
38. Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, Pedrazzoli S, Merigliano S, Sperti C. Outcome of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: Single institution's experience and review of the literature. *J Visc Surg.* 2015; 152: 279-284.
39. Casadei R, Ricci C, Lazzarini E et al. Pancreas resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas.* 2014; 43: 1208-1218.
40. Sho M, Murakami Y, Kawai M et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23: 188-197.
41. Sun JW, Zhang PP, Ren H, Hao JH. Pancreaticoduodenectomy and pancreaticoduodenectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for elderly cancer patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014; 13: 428-434.
42. Lee DY, Schwartz JA, Wexelman B, Kirchoff D, Yang KC, Attiye F. Outcomes of pancreaticoduodenectomy for pancreatic malignancy in octogenarians: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg.* 2014; 207: 540-548.
43. Levi ST, Gough BL, Darcy CE, Petrelli NJ. Pancreatic resections: 30 and 90-day in octogenarians. *Surg Oncol.* 2021; 37: 101319.
44. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatrics.* 2016; 16: 157.
45. Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, Wilson CH, Prentis J, Pandanaboyana S. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: a systematic review. *Pancreatol.* 2020; 20: 1243-1250.
46. Quero G, Pecorelli N, Paiella S et al. Pancreaticoduodenectomy in octogenarians: the importance of biological age on clinical outcomes. *Surg Oncol.* 2022; 40: 101688.
47. Satoi S, Yamamoto T, Uchida K et al. Optimal treatment for octogenarians with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2020; 4: 837-844.
48. Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2017;19:475-482.
49. Meltzer RS, Kooby DA, Switchenko JM, Datta J, Carpizo DR, Maithel SK, et al. Does major pancreatic surgery have utility in nonagenarians with pancreatic cancer? *Ann Surg Oncol.* 2021; 28: 2265-2272.
50. Jiménez Romero C, Alonso Murillo L, Rioja Conde P et al. Duodenopancreatectomía cefálica y tutorización externa del conducto de Wirsung. Resultados de una serie de 80 casos consecutivos. *Cir Esp.* 2021; 99: 440-449.

Si desea citar nuestro artículo:

Jiménez Romero C, Moreno González E, Marcacuzco Quinto A, Caso Maestro O, Fernández Fernández C, Pérez Moreiras I, Justo Alonso I. Cefálica en pacientes octogenarios con tumores de cabeza de páncreas y periampulares. An RANM. 2023;140(02): 185–193. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev07

¿PODRÍA LA GRIPE AVIAR A(H5N1) CAUSAR UNA NUEVA PANDEMIA?

COULD AVIAN INFLUENZA A(H5N1) CAUSE A NEW PANDEMIC?

Elisa Pérez-Ramírez¹; Irene Iglesias¹; Jorge Alvar²; Inmaculada Casas³.

1. Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), CSIC, Valdeolmos, España.

2. Real Academia Nacional de Medicina de España

3. Centro Nacional de Gripe de la OMS. Centro Nacional de Microbiología-ISCIII

Palabras clave:

Gripe aviar;
H5N1;
Zoonosis;
Pandemia;
Una Salud.

Keywords:

Avian influenza;
H5N1;
Zoonosis;
Pandemic;
One Health.

Resumen

La gripe aviar es una de las enfermedades animales más devastadoras. Tiene un enorme impacto sanitario y económico y en algunos casos supone además un gran riesgo para la salud pública. Desde finales de 2020 estamos viviendo la epidemia de gripe aviar más grave de la historia, causada por el subtipo altamente patogénico H5N1, perteneciente al clado 2.3.4.4b. Esta cepa está provocando alteraciones muy importantes en la epidemiología del virus que nunca antes se habían observado: (1) una distribución geográfica ampliamente extendida que le confiere el carácter de panzootia, (2) aparición de brotes durante todo el año a diferencia de los patrones estacionales previos en otoño e invierno, (3) altas tasas de mortalidad no solo de aves de corral, sino también en aves silvestres y (4) una mayor frecuencia en los saltos del virus de aves a mamíferos. Para prevenir la transmisión del virus desde las aves silvestres a las de corral es importante mejorar la bioseguridad de las explotaciones avícolas, establecer planes de vigilancia virológica activa y pasiva, valorar los planes de vacunación en aves domésticas y desarrollar sistemas de alerta en tiempo real que nos permitan predecir periodos y áreas de alto riesgo de introducción de la enfermedad. Aunque los virus de la gripe aviar tienen una capacidad limitada de saltar a los humanos, este riesgo no debe infravalorarse, especialmente en la situación actual con máximos históricos de circulación del virus en animales. En España el Centro Nacional de Microbiología realiza un seguimiento muy estrecho de todos los casos de gripe A que son negativos a los subtipos estacionales H1 y H3, especialmente en personas que tienen contacto con animales. Para la prevención y el control de esta zoonosis es fundamental establecer una colaboración efectiva y estable entre los profesionales de sanidad animal, salud pública y medio ambiente.

Abstract

Avian influenza is one of the most devastating animal diseases. It has a huge economic and sanitary impact and, in some instances, it represents a great risk for public health. Since late 2020 we are experiencing the most severe avian influenza epidemic in history, caused by the highly pathogenic subtype H5N1, belonging to clade 2.3.4.4b. This strain is causing important modifications in the epidemiology of the virus that have never been observed before: (1) a widely extended geographical distribution that confers the character of a panzootic, (2) occurrence of outbreaks throughout the year, unlike the previous seasonal patterns in autumn and winter, (3) high mortality rates not only in poultry, but also in wild birds and (4) more frequent spillovers from birds to mammals. In order to prevent the transmission of the virus from wild birds to poultry, it is important to improve the biosecurity of poultry farms, establish active and passive virological surveillance programs, assess vaccination strategies for domestic birds and develop real-time alert systems that are able to predict periods and areas at high risk for disease introduction. Although avian influenza viruses have limited capacity to jump to humans, this risk should not be underestimated, especially in the current situation with extremely high viral circulation in animals. In Spain, the National Center for Microbiology closely monitors all human cases of influenza A that are negative for the H1 and H3 seasonal subtypes, especially in patients who have contact with animals. For the prevention and control of this zoonosis it is essential to establish an effective and stable collaboration between professionals of the animal health, public health and environmental sectors.

Autor para la correspondencia

Elisa Pérez-Ramírez

Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), CSIC
28130 · Valdeolmos, Madrid, España.

Tlf.: +34 91 620 23 00 | E-Mail: perez.elisa@inia.csic.es

¿PODRÍA LA GRIPE AVIAR A(H5N1) CAUSAR UNA NUEVA PANDEMIA?

Pérez-Ramírez E, et al.

An RANM. 2023;140(02):194 - 201

INTRODUCCIÓN

El significativo impacto global de la superpoblación y las actividades humanas sobre los ecosistemas terrestres ha llevado a que gran parte de la comunidad científica proponga una nueva época geológica, el Antropoceno. Esta nueva época está caracterizada por las repercusiones que tienen en el clima y la biodiversidad tanto la rápida acumulación de gases de efecto invernadero como los daños irreversibles ocasionados por el consumo excesivo de recursos naturales. En 2009 Rockström y Steffen, entre otros, definieron los «límites planetarios» como nueve procesos interconectados cuya estabilidad es clave para mantener la habitabilidad del planeta Tierra (1). Algunos de estos límites, como el cambio climático, la integridad de la biosfera o los cambios en el uso del suelo y el agua, están directamente relacionados con la existencia y estabilidad de las grandes masas forestales y la pérdida de biodiversidad (2). El enunciado de los Objetivos para el Desarrollo Sostenible 2015-2030, no es sino la interpretación que las Naciones Unidas hacen para un mundo mejor, en el que no se descontextualice el individuo de la sociedad, ni ésta de su entorno, ni el entorno de un medioambiente que lo engloba todo. La Salud comparte esta visión integral.

A medida que el ser humano reduce la biodiversidad como consecuencia de la sobreexplotación de recursos y se colonizan espacios en los límites de ecosistemas prístinos, aumenta el riesgo de emergencia y propagación de enfermedades. Mientras algunas especies se extinguen, aquellas con capacidad sinantrópica tienden a sobrevivir y prosperar, desde pequeños mamíferos hasta artrópodos vectores de microorganismos. Este hecho aumenta la probabilidad de que patógenos potencialmente peligrosos, que hasta entonces sólo circulaban en circuitos equilibrados y ajenos, sean transmitidos al ser humano. Los que a priori revisten mayor peligrosidad son los microorganismos de transmisión aérea tales como los virus de la gripe, los coronavirus e incluso algunos paramyxovirus como los virus Hendra y Nipah.

La historia de las pandemias ha tenido en el virus de la gripe un protagonista de primer orden desde finales del siglo XIX. A pesar de la sensibilización de los gobiernos y de la comunidad científica para establecer planes de prevención y contingencia de epidemias por posibles variantes altamente patógenas de este virus, no se consigue evitar la aparición de brotes en aves y en mamíferos. En este momento la epidemia causada por el virus de la gripe aviar (GA) H5N1 altamente patógena atrae una enorme atención, ya que se propaga con enorme facilidad entre las aves silvestres y de corral y presenta una letalidad de aproximadamente el 50% en el ser humano. Como veremos a continuación, este subtipo ha conseguido saltar desde las aves a diversas especies de mamíferos como visones, lobos marinos y zorros en distintas regiones del mundo. En el ser humano se detectan infecciones muy esporádicas -a veces graves-

aunque, de momento, no se ha podido constatar la transmisión directa intracomunitaria. El presente trabajo tiene como objeto desgranar si la alta variabilidad y virulencia de los virus de la gripe, en particular el virus A(H5N1), podrían provocar una nueva pandemia en el ser humano.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA GRIPE AVIAR: PANZOOTÍA EN AVES Y SALTOS CADA VEZ MÁS FRECUENTES A MAMÍFEROS

Los virus de la GA se incluyen dentro del género Influenzavirus A, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Se clasifican y nombran en función de dos glicoproteínas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), que se localizan en la superficie de su envoltura y que desempeñan funciones fundamentales de reconocimiento, entrada y salida del virus de las células del hospedador. Existen 18 tipos de HA y 11 tipos de NA, pero los subtipos H17, H18, N10 y N11 son exclusivos de los murciélagos. Del resto de combinaciones de HA y NA, la mayoría se han detectado en aves silvestres y especialmente en las acuáticas que son el reservorio natural de estos virus. Los virus de la gripe tienen una alta capacidad de generar nuevas variantes (3), usando para ello dos mecanismos: la “deriva antigénica” (mutaciones que producen pequeños cambios en los genes que codifican las proteínas HA y NA) y la “redistribución genética” (intercambio de segmentos del genoma cuando una célula es infectada a la vez por varios tipos de virus de gripe).

Es muy importante investigar en profundidad los virus de la GA, no solo por su impacto en sanidad animal, sino porque han tenido un papel clave en la generación de cepas pandémicas de gripe a lo largo de la historia. Las cepas causantes de la gripe española de 1918, la gripe asiática de 1957, la gripe de Hong Kong de 1968 o la gripe A pandémica de 2009 surgieron por redistribución genética de segmentos genómicos de virus de la GA y virus de gripe humana y en el último caso, también de gripe porcina (4).

La GA es una de las enfermedades animales más devastadoras, con un enorme impacto sanitario y económico. La patogenicidad de las cepas de GA varía en función de la especie afectada. Las más susceptibles son las aves de corral, en particular pavos y gallinas. A este respecto, se distinguen dos tipos de cepas o patotipos: de baja y de alta patogenicidad. Todas son infecciosas, pero sólo las de alta patogenicidad producen una enfermedad letal en un elevado porcentaje de las aves infectadas.

El número de brotes en aves domésticas ha aumentado de forma alarmante en los últimos 20 años y especialmente entre los años 2016 y 2023, con epidemias muy graves que han provocado la muerte de millones de aves en todo el mundo. Desde finales de 2020 estamos viviendo la epidemia de GA más grave de la historia, causada por el subtipo altamente patógeno H5N1, perteneciente al grupo genético o clado de la HA 2.3.4.4b. Según la Organización

Mundial de Sanidad Animal (OMSA), desde 2005 y hasta abril de 2023, el subtipo H5N1 ha causado la muerte de 479 millones de aves domésticas en todo el mundo, bien por acción directa de la enfermedad o por sacrificios preventivos para intentar frenar el avance del virus (5). Entre 2021 y 2023 se han producido más muertes de aves de corral por el subtipo H5N1 que en todos los brotes anteriores.

El clado del virus actual está provocando una serie de cambios nunca vistos en la epidemiología de la GA. En primer lugar, ha alcanzado una enorme distribución geográfica en muy poco tiempo. Ha afectado muy gravemente a Europa y Norteamérica y por primera vez ha alcanzado también a Sudamérica. De hecho, actualmente el virus está presente en todos los continentes excepto Australia y la Antártida (5). Por su gran incidencia y su distribución mundial la epidemia actual se considera una panzootia. En segundo lugar, el virus ha provocado brotes importantes durante la primavera y el verano, algo que hasta este momento nunca había ocurrido. Históricamente, los brotes de GA en Europa se limitaban a los meses de otoño e invierno, coincidiendo con el paso migratorio de las aves hacia sus zonas de invernada. Este cambio puede tener graves consecuencias porque hay un riesgo alto de que se convierta en un virus endémico en las poblaciones de aves silvestres, de forma que el salto a las aves domésticas se pueda producir en cualquier momento del año. En tercer lugar, esta cepa ha causado graves brotes en aves silvestres, algo que hasta ahora era muy infrecuente y que solo afectaba a unas pocas especies altamente susceptibles. Se han producido mortalidades sin precedentes en una enorme variedad de especies y muy especialmente en aves coloniales marinas (charranes, gaviotas, pelicanos...) (6). En cuarto lugar, esta cepa ha sido capaz de infectar a muchos mamíferos silvestres provocando altas tasas de mortalidad especialmente en focas y leones marinos de Europa y Sudamérica. Por lo tanto, este virus no supone solo un enorme riesgo para la industria avícola, sino que es una grave amenaza para la conservación de la biodiversidad (5). Finalmente, el virus H5N1 se ha detectado también en otras especies de mamíferos que tienen contacto estrecho con el ser humano como gatos domésticos en Polonia y Corea del Sur y en especies peleteras criadas en granjas en España (visones) y en Finlandia (zorros árticos, visones y perros mapache). El hecho de que el virus se esté detectando en muchas especies de mamíferos, algunos de ellos, como los visones, criados en altas densidades en granjas peleteras es preocupante porque aumenta las posibilidades de que la GA "ensaye" su adaptación a mamíferos y, por tanto, se acerque cada vez más al ser humano (7).

Algunas especies animales requieren especial atención y vigilancia por ser susceptibles a diversos tipos de gripe y por poder actuar, por tanto, como "cocteleras víricas". En este sentido son especies muy relevantes los cerdos y algunos mustélidos como los visones. Si estos animales sufren co-infecciones con virus de gripe humana y aviar/porcina se pueden generar, por redistribución genética, nuevas cepas de gripe potencialmente peligrosas (8).

HERRAMIENTAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL FRENTE A LA GRIPE AVIAR EN AVICULTURA. IMPORTANCIA DE LOS SISTEMAS DE VIGILANCIA EN TIEMPO REAL

La transmisión de la GA desde las aves silvestres a las domésticas representa un enorme desafío y exige una serie de medidas para prevenir y controlar la difusión de la enfermedad. A continuación se describen las más relevantes:

- La bioseguridad de las explotaciones avícolas constituye una barrera crucial para evitar la introducción de la GA en las granjas. Esta introducción puede ocurrir de diferentes maneras como el contacto con aves silvestres infectadas o la transmisión de una explotación afectada a otra a través de vehículos, materiales, personas o animales contaminados por el virus. Por lo tanto, es esencial que las explotaciones avícolas implementen rigurosas medidas de bioseguridad para reducir las posibilidades de entrada del virus (9).
- Los planes de vigilancia virológica activa y pasiva son una herramienta clave para detectar rápidamente la presencia del virus y tomar las medidas oportunas. En la Unión Europea, la vigilancia activa de la GA es obligatoria en aves domésticas sanas y voluntaria en aves silvestres y la vigilancia pasiva es obligatoria en aves muertas o enfermas tanto domésticas como silvestres (10).
- Las vacunas son una herramienta efectiva de prevención y control ya que protegen a las aves frente a la enfermedad y reducen de forma importante la excreción del virus, disminuyendo así su capacidad de transmisión y la contaminación ambiental. La vacunación por sí sola no constituye una solución completa, sino que es una medida complementaria que debe ir acompañada de una sólida vigilancia y seguimiento para demostrar la ausencia de enfermedad (5, 11). La estrategia de vacunación debe tener en cuenta la concordancia entre la cepa incluida en la vacuna y la que esté circulando, ya que el virus tiene una alta capacidad de mutación. Además, se deben considerar aspectos logísticos y económicos para que el plan de vacunación sea rentable y efectivo.
- Las restricciones de movimiento en zonas afectadas y el confinamiento de las aves de corral en instalaciones interiores son medidas esenciales para evitar el contacto con aves silvestres infectadas (10, 12).
- Los sistemas de alerta en tiempo real permiten predecir periodos y áreas de alto riesgo de introducción de la GA, tal como reconoce el informe de mayo de 2023 de la OMSA (5). Estos sistemas dependen fundamentalmente de los datos de vigilancia proporcionados por los servicios veterinarios de

cada país. La información está disponible en el sistema mundial de información sanitaria animal de la OMSA (WAHIS) que es la base de datos zoonosarios de referencia mundial en relación con enfermedades animales. Además, en aquellas zonas en las que se encuentran disponibles, se pueden incluir datos de movimientos de aves silvestres procedentes de las observaciones ornitológicas propias de cada país o de plataformas más globales que recojan este tipo de datos.

En España, el papel de las aves silvestres en la introducción de la GA es fundamental (13). Nuestro país acoge cada año a más de 1.500.000 de aves acuáticas migratorias invernantes procedentes de países como Francia, Alemania y Holanda que se han visto muy afectados por la GA altamente patógena en los últimos años. Aunque la introducción de la GA a través de las aves silvestres es inevitable, monitorizar la enfermedad y los movimientos de las aves migratorias permite anticiparnos a la misma y enfocar y reforzar las medidas de vigilancia y control en la industria avícola en función del riesgo en tiempo real. Con este objetivo en España se ha desarrollado un sistema de alerta en tiempo real llamado DiFLUcion (Figura 2). Este sistema identifica las zonas de riesgo de entrada del virus en España mediante el seguimiento de los movimientos de aves silvestres desde áreas afectadas por la enfermedad, combinando esta información con datos de notificaciones de casos de GA, temperaturas y fenologías ornitológicas en tiempo real (14). El sistema ha demostrado ser una herramienta efectiva para la toma de decisiones en las zonas de especial riesgo y vigilancia por parte de la Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad del

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de España y ha recibido el reconocimiento de la comunidad científica con el premio Jose María Mayoral de vigilancia en salud pública 2021 de la Sociedad Española de Epidemiología.

En la situación actual, con una intensa circulación vírica a nivel mundial, es aún más importante reforzar los planes de vigilancia, prevención y control. Entender bien los cambios en la dinámica del virus y anticiparnos a él con herramientas en tiempo real como DiFLUcion es crucial para reducir su impacto y proteger al sector avícola de una enfermedad que supone un enorme riesgo para su estabilidad y rentabilidad.

VIGILANCIA VIROLÓGICA DE LA GRIPE AVIAR DESDE LA SALUD HUMANA. HACIA LA VACUNA UNIVERSAL DE GRIPE

Los virus de la GA representan un riesgo sanitario importante para los seres humanos de tres formas principales: (a) Transmisión directa de aves infectadas a humanos, especialmente cuando hay un contacto muy estrecho entre personas y aves domésticas, como en granjas avícolas o durante actividades de sacrificio y limpieza en explotaciones donde se ha producido un brote (15,16); (b) Generación de variantes nuevas por redistribución de los segmentos genéticos virales en hospedadores intermediarios, como cerdos, dando lugar a combinaciones que pueden infectar a los humanos; (c) Adquisición de mutaciones que permitan la adaptación a los mamíferos, incluidos los humanos, y la posible transmisión entre personas.

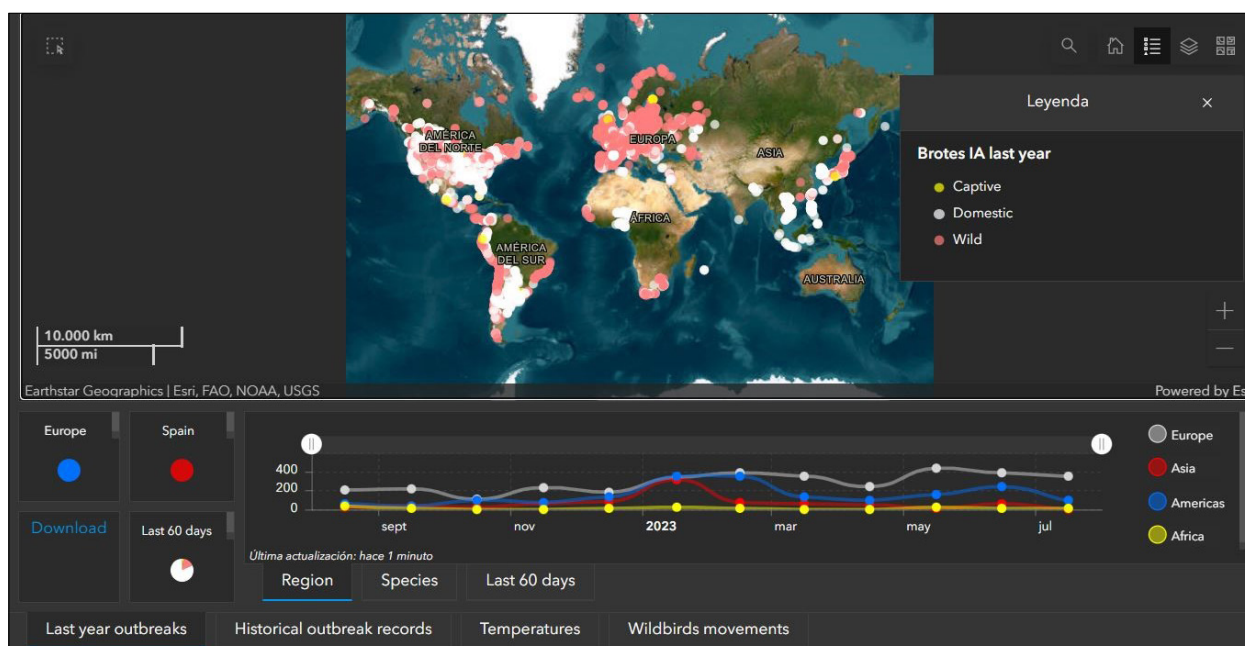


Figura 1. Situación de la GA en aves domésticas y silvestres a nivel mundial entre julio 2022 y julio 2023. Cuadro de mandos desarrollado por CISA-INIA-CSIC disponible en: <https://sgaicisic.maps.arcgis.com/apps/dashboards/8fd044ccc072431e919133b2949f350f>



Figura 2. Visor del sistema de vigilancia en tiempo real para la GA DiFLusion en el que se visualizan movimientos de aves silvestres desde zonas afectadas de Europa a una zona concreta de España (líneas rojas), brotes de GA de alta patogenicidad (puntos rojos, siendo el diámetro proporcional al número de casos registrado en cada brote) y las alertas semanales activas en España en el momento de la captura de la imagen (triángulos rojos en diferentes comarcas ganaderas).

Afortunadamente los virus de la GA tienen una capacidad muy limitada de saltar al ser humano y por eso el número de casos en personas ha sido bajo hasta el momento (17), incluso en la situación actual de panzootia, con máximos históricos de circulación del virus en animales (5). Los síntomas en el ser humano pueden variar desde cuadros similares a la gripe estacional hasta casos de enfermedad grave y mortal. De hecho, aunque se han producido menos de 1000 casos de GA H5N1 desde 2003, la tasa de mortalidad es cercana al 50%. Actualmente, el riesgo de transmisión se considera bajo para la población general de la UE y bajo-moderado para los trabajadores de granjas avícolas y otras personas en contacto con aves y mamíferos potencialmente infectados (6).

Dado el potencial de los virus de la GA para originar pandemias, la vigilancia virológica en este caso va más allá de la vigilancia de la gripe estacional ya que incluye el estudio de casos humanos por subtipos de GA (H5, H7, H9), investigación de casos en áreas de riesgo, identificación de casos en trabajadores de granjas avícolas y agrupaciones inusuales de enfermedades respiratorias agudas (18). Aunque la transmisión de las aves a los humanos es poco común y la transmisión entre personas es aún más rara, es esencial prevenir y detectar de forma temprana los casos humanos debido al riesgo de redistribución genética que facilite una potencial transmisión entre personas. En España, estas infecciones son consideradas de Declaración Obligatoria tanto en salud humana (Orden SSI/445/2015, 9 de marzo) como en sanidad animal (RD 526/2014, 20 de junio). En Europa los casos humanos deben notificarse en las primeras 24 horas a través del Sistema de Alerta y Respuesta

Temprana de la UE y por el sistema de notificación del Reglamento Sanitario Internacional de la OMS. Además, se considera enfermedad profesional en personas trabajadoras expuestas a este virus (RD 1299/2006, 10 de noviembre).

El Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta de Gripe (GISRS), coordinado por el Programa Global de Influenza de la OMS (GIP), cuenta con 148 Centros Nacionales de Gripe (NICs) en 124 países, 7 Centros Colaboradores de la OMS (WHO-CC), 4 Laboratorios Reguladores esenciales y 13 Laboratorios de Referencia para AH5. En España, la Unidad de Virus Respiratorios y Gripe del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII) es un NIC de la OMS desde 1968 y coordina la Red de Laboratorios Españoles especializados en Gripe (ReLEG) desde 1972. Hasta la pandemia de COVID-19, el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) recopilaba datos de diferentes sistemas de vigilancia, como los Sistemas Centinela de Vigilancia de Gripe, Enfermedades de Declaración Obligatoria, casos graves hospitalizados confirmados de gripe, notificación de brotes de gripe y mortalidad relacionada con gripe. La vigilancia de la gripe se realizaba desde la semana 40 hasta la semana 20 del año siguiente, y en los periodos estivales se mantenía una vigilancia virológica inter-temporada. Para la vigilancia virológica de la gripe, los médicos centinela recogían muestras de los pacientes y las enviaban a los laboratorios ReLEG, que debían tener la capacidad de diagnosticar los virus de la gripe A y B, subtipar los virus de la gripe A (H1/H3/H5), y enviar muestras representativas de los virus circulantes para su caracterización antigénica y genética al NIC en el CNM, y desde ahí su posterior envío al WHO-CC europeo.

La inclusión del SARS-CoV-2 en la vigilancia centinela de la gripe está permitiendo recopilar información crítica sobre las infecciones de ambos virus y se han fortalecido los sistemas de vigilancia para detectar las tendencias epidemiológicas y virales, la cocirculación viral, y evaluar su impacto en los sistemas de salud. Además, se ha puesto en marcha una Red Nacional de Laboratorios de Secuenciación genómica de SARS-CoV-2, también coordinada desde el NIC-CNM, que junto con la ReLEG podrán realizar la secuenciación genómica de los virus de la GA en caso de su dispersión en humanos o del inicio de una nueva pandemia de gripe asociada al subtipo H5.

Para identificar infecciones graves por el virus de la GA en atención primaria y en hospitales, se propone: (a) Preguntar a los pacientes sobre su exposición a aves de corral o animales silvestres en las dos semanas previas a los síntomas respiratorios; (b) Realizar pruebas para el virus de la gripe en pacientes con encefalitis viral inexplicable o meningoencefalitis sin diagnóstico etiológico; (c) Subtipar todas las muestras positivas para gripe A en pacientes hospitalizados para detectar los subtipos estacionales A(H1)pdm09 y A(H3) y descartar subtipos aviáres; (d) Enviar las muestras positivas para gripe A pero negativas para subtipos estacionales al NIC-CNM para su caracterización antigénica y genética. Si se detecta un virus H5/H7/H9 en laboratorios RELEG/RELECOV, también deberán ser enviadas al CNM para estudios complementarios y posterior envío al WHO-CC europeo (19,20).

El departamento de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias de la Comisión Europea gestiona una adquisición conjunta para los países de la UE de vacunas contra la gripe pandémica, que se activarían en caso de una declaración de pandemia de gripe por la OMS o una emergencia de salud pública en la UE. Aflunov, que es la única vacuna autorizada en humanos contra la GA, es una vacuna inactivada con adyuvante que contiene un componente de virus H5N1 de un clado anterior al actual. La OMS enumera los virus candidatos para vacunas (CVV) desarrollados o propuestos. En una reunión en febrero de 2023, se propuso un nuevo CVV de virus H5 del grupo 2.3.4.4b similar a los virus aviáres H5 que circulan en la UE y EE.UU. Actualmente, no hay indicios de que los virus de la GA que circulan en aves en la UE y estados asociados, difieran antigénicamente de los CVV seleccionados previamente en Europa (21).

Se está trabajando en el desarrollo de vacunas universales contra la gripe debido a las limitaciones de las vacunas existentes. La vacuna universal debe tener una efectividad de al menos el 75%, protección contra una amplia gama de virus incluyendo los subtipos de la GA y ser adecuada para todos los grupos de edad. Los esfuerzos se centran en diferentes enfoques, como vacunas de hemaglutinina (22), vacunas basadas en nanopartículas (23, 24) y el uso de tecnología de ARN similar a las vacunas contra la COVID-19 para producir una vacuna contra los 20 subtipos de virus de gripe A y B conocidos.

CONCLUSIONES

- La GA es una enfermedad devastadora para la industria avícola con un enorme impacto económico y sanitario. La panzootia actual causada por el subtipo H5N1 está provocando alta mortalidad en aves domésticas y silvestres y supone actualmente un gran riesgo para la conservación de la biodiversidad.
- Los saltos cada vez más frecuentes del virus de aves a mamíferos son preocupantes y obligan a mantener una estricta vigilancia veterinaria que permita detectar la presencia del virus de forma temprana.
- En la industria avícola la puesta en marcha de medidas de bioseguridad, la vigilancia virológica continua y la vacunación son imprescindibles para controlar la propagación de la enfermedad. Los sistemas de alerta en tiempo real como DiFLUtion son esenciales para proteger la estabilidad del sector avícola.
- La transmisión del virus de las aves a los humanos es un fenómeno poco frecuente, como demuestra el escaso número de casos detectados a pesar de todos los brotes que se han producido en aves desde 2021. La probabilidad de transmisión de persona a persona es todavía menor.
- Es muy importante prevenir la aparición de casos humanos por la posibilidad de que se produzca una redistribución de segmentos entre los virus de la GA y otros virus de la gripe estacional o adaptarse al ser humano de tal manera que mejore su capacidad de transmisión entre personas.
- En España se detectaron en 2022 dos muestras positivas mediante PCR en trabajadores de granjas infectadas gracias a las medidas de detección precoz establecidas a nivel nacional. La ausencia de síntomas, la baja carga viral y los resultados negativos de serología plantean la posibilidad de que se tratara de contaminaciones ambientales en lugar de verdaderas infecciones con replicación vírica y capacidad de transmisión.
- La vacuna de la gripe estacional no protege contra la infección por virus de la GA, por tanto, los trabajadores expuestos a aves infectadas deben mantener siempre las medidas de protección individual. Aun así, se recomienda que se vacunen cada año para evitar posibles co-infecciones de GA y gripe estacional que puedan generar nuevas variantes.
- Ante un resultado positivo para gripe A, se determinará el subtipo estacional (H1 o H3). En caso de no corresponder a dichos subtipos se descartarán los subtipos H5, H7 y H9. Esta prueba puede realizarse en los laboratorios de la ReLEG si disponen de la capacidad

o enviarse al NIC-CNM. Por tratarse de una alerta de interés nacional e internacional, la confirmación y caracterización mediante secuenciación genómica se hará en todos los casos en el CNM.

– Para la prevención y el control de esta zoonosis es imprescindible que se establezca una colaboración multidisciplinar ('Una salud') efectiva y estable entre los profesionales de sanidad animal, salud pública y medio ambiente.

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. Rockström J, Steffen W, Noone K, et al. Planetary boundaries: Exploring the safe operating space for humanity. *Ecol Soc* 2009; 14(2):32.
2. Global Forest Watch, 2020. Disponible en: <https://www.globalforestwatch.org/>
3. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol*. 2006; 23:2336–41. <https://doi.org/10.1093/molbev/msl102>.
4. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2001 14(1):129-49. doi: 10.1128/CMR.14.1.129-149.2001.
5. Swayne DE, Sims L, Brown I, et al. Technical item, World Organization for Animal Health (WOAH). 2023; <https://www.woah.org/app/uploads/2023/05/a-90sg-8.pdf>
6. EFSA, ECDC, EURL, Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, et al. Scientific report: Avian influenza overview April–June 2023. *EFSA Journal* 2023;21(7):8191,54pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8191>.
7. Gilbertson B, Subbarao K. Mammalian infections with highly pathogenic avian influenza viruses renew concerns of pandemic potential. *J Exp Med*. 2023; 220(8):e20230447. doi: 10.1084/jem.20230447.
8. Abdelwhab EM, Mettenleiter TC. Zoonotic animal influenza virus and potential mixing vessel hosts. *Viruses* 15(4):980 doi: 10.3390/v15040980.
9. Guinat C, Comin A, Kratzer G et al. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. *Transbound Emerg Dis* 2020; 67, 2961–2970. doi: 10.1111/tbed.13672
10. Comisión Europea: Directiva 2005/94/CE del Consejo, de 20 de diciembre de 2005, relativa a medidas comunitarias de lucha contra la influenza aviar; Reglamento Delegado 2020/687 de normas relativas a la prevención y el control de determinadas enfermedades de la lista; Decisión de ejecución 2023/9 sobre medidas de emergencia en relación con los brotes de gripe aviar de alta patogenicidad en determinados Estados miembros.
11. Iglesias I, García E, Cáceres G et al. Influenza aviar: Cambios en la dinámica de la enfermedad y cómo anticiparnos a ella mediante sistemas de vigilancia a tiempo real. *Avinews* 2023; 60 (7-14). Disponible en: <https://avinews.com/como-anticiparse-influenza-aviar-con-sistemas-de-vigilancia/>
12. Liu S, Zhuang Q, Wang S et al. Control of avian influenza in China: strategies and lessons. *Transbound Emerg Dis*. 2020; 67(4), 1463-1471. doi: 10.1111/tbed.13515.
13. Martínez M, Munoz MJ, De La Torre A et al. Risk of introduction of H5N1 HPAI from Europe to Spain by wild water birds in autumn. *Transb Emerg Dis*. 2009; 56(3), 86-98. doi: 10.1111/j.1865-1682.2008.01062.x.
14. Iglesias I, Kanankege EJ, Valencia CJ et al. Di-FLUtion: A new spatiotemporal early warning system for HPAI. *Int J Infect Dis*. 2022; 116, S101. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.239>.
15. Li YT, Linster M, Mendenhall IH et al. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *Br Med Bull*. 2019 11;132(1):81-95. doi: 10.1093/bmb/ldz036.
16. ECDC guidelines. Minimise the risk of humans acquiring highly pathogenic avian influenza from exposure to infected birds or animals. 2005. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-guidelines-minimise-risk-humans-acquiring-highly-pathogenic-avian-influenza>.
17. CDC. Past examples of probable limited, non-sustained, person-to-person spread of avian influenza A viruses. 2023. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-human-infections.htm>
18. Aznar E, Casas I, González-Praetorius A et al. Influenza A(H5N1) detection in two asymptomatic poultry farm workers in Spain, September to October 2022: suspected environmental contamination. *Euro Surveill*. 2023; 28(8): pii=2300107. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300107.
19. ECDC. Enhanced surveillance of severe avian influenza virus infections in hospital settings in the EU/EEA. 2023. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/severev-avian-influenza-enhanced-surveillance-hospital-settings_0.pdf
20. Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y aprobado por la Comisión de Salud Pública. Prevención, detección precoz y control de gripe aviar en personas expuestas a focos en aves y visones. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20230203_Vigilancia_prevenccion_gripe_aviar.pdf
21. ECDC. Vaccination for avian influenza. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/avian-influenza/prevention-and-control/vaccination>

22. Erbeling EJ, Post DJ, Stemmy EJ et al. A universal influenza vaccine: the strategic plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Infect Dis.* 2018;218(3):347-54. doi: 10.1093/infdis/jiy103.
23. Ross KA, Loyd H, Wu W et al. Hemagglutinin-based polyanhydride nanovaccines against H5N1 influenza elicit protective virus neutralizing titers and cell-mediated immunity. *Int J Nanomedicine.* 2014;10:229-43. doi: 10.2147/IJN.S72264.
24. Kang SM, Kim MC, Compans RW. Virus-like particles as universal influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(8):995-1007. doi: 10.1586/erv.12.70.

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez-Ramírez E, Iglesias I, Alvar J, Casas I. ¿Podría la gripe aviar A(H5N1) causar una nueva pandemia?. *An RANM.* 2023;140(02): 194–201. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev08

HERPES ZOSTER: CARGA DE ENFERMEDAD Y ESTRATEGIAS ACTUALES DE PREVENCIÓN EN ESPAÑA

HERPES ZOSTER: BURDEN OF DISEASE AND CURRENT PREVENTION STRATEGIES IN SPAIN.

Ángel Gil de Miguel¹; Isabel Jimeno Sanz².

1. Académico correspondiente de la RANME. Departamento de Especialidades médicas y salud pública. URJC
2. Centro de Atención Primaria de Isla de Oza. Madrid

Palabras clave:

Herpes zóster;
Virus Varicela-Zoster;
Tasa de Hospitalización;
Tasa de Mortalidad;
Tasa de letalidad;
Vacunación.

Keywords:

Herpes zoster;
Varicella-Zoster Virus;
Hospitalization Rate;
Mortality Rate;
Case Fatality Rate;
Vaccination.

Resumen

El Herpes zoster, como todos sabemos y conocemos está producido por el Virus Varicela-Zóster y aparece tras la reactivación del virus por una situación de inmunosupresión, bien por una enfermedad o a partir de los 60 años de edad, relacionado con el fenómeno de inmunosenescencia, esto sucede cuando esa persona ha padecido una infección primaria que produce la varicela, dado que posteriormente, este virus tiene la capacidad de permanecer acantonado en los ganglios dorsales de la médula espinal o pares craneales durante largos periodos de tiempo y reactivarse en las situaciones antes mencionadas produciendo una lesión que denominamos herpes zoster. Aunque se puede presentar en cualquier grupo de edad, el principal factor desencadenante es la disminución de la inmunidad medida por células asociadas a la inmunosenescencia natural debida al envejecimiento y/o a la inmunosupresión a causa de patologías oncológicas y crónicas y/o tratamientos farmacológicos inmunosupresores. Se estima que hasta un 30% de la población desarrollará un cuadro clínico de herpes zoster a lo largo de su vida. Se conoce que la carga de enfermedad que genera el herpes zoster en la población de >50 años es tan elevada que justificaría la vacunación sistemática a la población. Estos pacientes tienen mayor riesgo de reactivación del virus, mayor probabilidad de NPH, mayor riesgo de hospitalización y peor calidad de vida, sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos y en los mayores de 60-65 años de edad. Esta carga de enfermedad supone un elevado gasto sanitario y consumo de recursos. Es necesario por tanto apoyar las estrategias de vacunación implementadas por las autoridades sanitarias e implementar la vacunación de manera sistemática, al menos, en >65 años, como grupo de población de mayor riesgo, como principal medida preventiva que evite la aparición de casos que requieran hospitalización.

Abstract

Herpes zoster, as we all know, is produced by the Varicella-Zoster Virus and appears after the reactivation of the virus due to a situation of immunosuppression, either due to an illness or after 60 years of age, related to the phenomenon of immunosenescence. This happens when that person has suffered a primary infection that produces chickenpox, given that subsequently, this virus has the capacity to remain in the dorsal ganglia of the spinal cord or cranial pairs for long periods of time and reactivate in the aforementioned situations producing a lesion that we call herpes zoster. Although it can occur in any age group, the main triggering factor is the decrease in immunity measured by cells associated with natural immunosenescence due to aging and/or immunosuppression due to oncological and chronic pathologies and/or immunosuppressive drug treatments. It is estimated that up to 30% of the population will develop a clinical picture of herpes zoster during their lifetime. It is known that the burden of disease caused by herpes zoster in the population >50 years of age is so high that it would justify routine vaccination of the population. These patients have a higher risk of reactivation of the virus, higher probability of PHN, higher risk of hospitalization and worse quality of life, especially in immunocompromised patients and in those over 60-65 years of age. This burden of disease represents a high health expenditure and consumption of resources. It is therefore necessary to support the vaccination strategies implemented by the health authorities and to implement systematic vaccination, at least in >65 years of age, as the population group at greatest risk, as the main preventive measure to avoid the appearance of cases requiring hospitalization.

Autor para la correspondencia

Ángel Gil de Miguel
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 Herpes zoster, como todos sabemos y conocemos está producido por el Virus Varicela-Zóster (VVZ) pertenece a la familia Herpesviridae, y aparece tras la reactivación del virus por una situación de inmunosupresión, bien por una enfermedad o a partir de los 60 años de edad, relacionado con el fenómeno de inmunosenescencia, esto sucede cuando esa persona ha padecido una infección primaria que produce la varicela, dado que posteriormente, este virus tiene la capacidad de permanecer acantonado en los ganglios dorsales de la médula espinal o pares craneales durante largos periodos de tiempo y reactivarse en las situaciones antes mencionadas produciendo una lesión que denominamos herpes zoster (1).

Esta reactivación produce un exantema vesicular muy doloroso que afecta a los dermatomas del tronco y/o a los pares craneales. Aunque se puede presentar en cualquier grupo de edad, el principal factor desencadenante es la disminución de la inmunidad medida por células asociadas a la inmunosenescencia natural debida al envejecimiento y/o a la inmunosupresión a causa de patologías oncológicas y crónicas (2-5) y/o tratamientos farmacológicos inmunosupresores (1-6). Incluso trastornos del estado de ánimo tienen relación con un incremento de hasta el 10% de padecer una reactivación por herpes zoster (4,5). Se estima que hasta un 30% de la población desarrollará un cuadro clínico de herpes zoster a lo largo de su vida. El porcentaje asciende progresivamente con la edad llegando hasta al 50% en personas de 85 años o más (7,8,9).

También y relacionado con la edad se produce la presencia de complicaciones la más frecuente es la Neuralgia Postherpética (NPH) que se manifiesta como un cuadro persistente de dolor intenso tras la curación del herpes zoster superior a 3 meses pudiendo durar incluso 1 año en función de la edad y/o de la situación inmunológica de la persona que lo padece. (10,11,12).

La varicela ha reducido su incidencia en los últimos años debido a que la vacuna ha sido incluida en los Calendarios de Vacunación de las diferentes Ciudades y Comunidades Autónomas (CCAA) primero en el ámbito privado promovida por la indicación de

los pediatras y posteriormente desde el año 2006 en algunas CCAA. En el año 2016 la vacunación se incluyó en el calendario de vacunación del recomendado por el Consejo Interterritorial y pasó a ser universal (13). Sin embargo, a pesar de adquirir altas coberturas de vacunación contra el VVZ, el número de hospitalizaciones debidas a herpes zoster se mantiene año tras año, ya que como hemos dicho está ligado fundamentalmente a la edad por lo que en un país como el nuestro con los cambios demográficos que se están produciendo en los últimos años con un incremento evidente de la población mayor de 60 años de edad hace que la incidencia de herpes zoster no solo se mantenga sino que aumente, lo que motiva la necesidad de una estrategia de prevención que vaya más allá de la vacunación infantil (7).

SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

Hay cada vez más datos epidemiológicos y evidencias científicas que ponen de manifiesto esta realidad, de hecho en un metaanálisis reciente, publicado en 2021 y recogido en el documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Preventiva y salud pública, se puso de manifiesto que la incidencia acumulada oscilaba entre 2,9 y 19,5 casos por 1.000 habitantes y la tasa de incidencia de entre 5,23 y 10,9 casos por 1.000 personas-año (14). En Europa, estas cifras son algo más bajas pero son relevantes, con una incidencia anual de herpes zoster que se sitúa entre 2 y 4,6 casos por 1000 habitantes y una tasa de incidencia media de HZ de 3,4 casos por 1000 personas-año. (15). Mientras que en nuestro país, en el estudio recientemente publicado por nuestro grupo en Infect Dis and Ther en enero del 2023, tomando como referencia los datos del CMBD del periodo de 2016-2019, podemos observar que del total de 27.642 hospitalizaciones por herpes zoster, el 90% de los pacientes tenían 50 años o más y de estos, casi la mitad eran mayores de 80 años. Y casi el 60% de estos se relacionaron con un herpes zoster complicado (16). El estudio aporta datos relevantes como una tasa de hospitalización por herpes zoster que fue de 17,74 por 100.000 habitantes, una tasa de mortalidad que fue de 1,2 muertes por 100.000 habitantes y una tasa de letalidad del 6,75% (16).

Tabla 1. Carga de enfermedad hospitalaria por herpes zoster en España a partir de los datos del CMBD (19,51)

	Corcuera et al 2023 Infect. Dis and Therapic (16)	Irigoyen et al 2023. Human Vaccine and Immunoth (17)
Hospitalizaciones >50 años	90%	92,25%
Hospitalizaciones en >80 años	45	46%
Porcentaje de herpes zoster con complicaciones	60%	62,6%
Tasa hospitalización	17,7/100.000	14,38/100.000
Tasa mortalidad	1,2/100.000	1,26/100.000
Tasa letalidad	6,75%	8,47%

Tras varios años de intentos de tratamiento frente a la enfermedad y sus complicaciones y de varios fracasos, sobre todo en el tratamiento de la neuralgia postherpética se ha buscado un abordaje que se centre fundamentalmente en la prevención (18). Siendo la vacunación la mejor herramienta de prevención primaria de la enfermedad grave, capaz reducir las formas graves de la enfermedad que causa hospitalizaciones, que puede incluso producir la muerte, y evitaría la complicación más frecuente como la NPH (19-25). Durante varios años la estrategia se centró en obtener una vacuna con las mismas características que la que empleamos en población infantil, es decir una vacuna de virus vivos atenuados, una vacuna muy eficaz pero con una limitación clara, como todas las vacunas atenuadas, no la podemos emplear en pacientes inmunocomprometidos que es la población que obtendría un mayor beneficio ya que en ellos el riesgo de herpes zoster es claramente superior que en el resto de la población (26). Pero afortunadamente hoy en día disponemos de una nueva vacuna de subunidades recombinante y adyuvada que manteniendo la eficacia de la anterior, además, garantiza y minimiza los efectos adversos que teníamos con la vacuna atenuada y que condicionaba su uso en la población vulnerable de HZ.

Por eso el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en marzo del 2021 actualizó las recomendaciones de vacunación de la población en pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo (enfermedad y/o tratamiento) y mayor probabilidad de reactivación del VVZ. Además, en el año 2022, se inició, de forma

progresiva y cada CCAA estableciendo su propias medidas, la vacunación de frente a HZ a las personas de 65 años de edad y de 80 años, dejando un margen hasta finales del año 2024 para que todas las CCAA apliquen ambas estrategias, la de grupos de riesgo y la de edad. (9,16) .

Como decíamos actualmente, disponemos de Shingrix® (RZV) vacuna de subunidades recombinante adyuvada (27), que ha presentado una eficacia y efectividad muy alta para la prevención del herpes zoster grave y de la NPH en adultos >50 años (27,28).

En los últimos años nuestro grupo ha realizado varios estudios epidemiológicos para conocer los ingresos hospitalarios por HZ en España. Estos estudios han tenido en cuenta el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada que da continuidad al Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (29-32). Y se han tenido en cuenta los códigos de la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades en su versión española que hacen referencia a todos los tipos de herpes zoster y a todas sus complicaciones, así como las principales comorbilidades que están presentes en estos pacientes, con una frecuencia más importante y grave que en la población general. Entre las comorbilidades asociadas tanto a herpes zoster complicado como no complicado se han tenido en cuenta: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Trasplante de Órganos Sólidos, Artritis Reumatoide, Tumores Hematológicos, Tumores Sólidos y SIDA. Patologías que son las recomendadas para la vacunación frente a herpes zoster por la Ponencia de Programa y Registro de vacunación (9).

Tabla 2. Vacunación frente a herpes zoster en población con condiciones de riesgo (33).

RECOMENDACIONES DEL MINISTERIO DE SANIDAD PARA LA VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZOSTER	
VACUNACIÓN DEL ADULTO SANO	NO SE RECOMIENDA
CONDICIONES DE RIESGO	-TRASPLANTADOS DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS
	-TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO O EN ESPERA DEL MISMO
	-INFECCIÓN POR VIH
	-TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-JAK
INDICACIONES POR EDAD	-COHORTE DE 65 AÑOS DE EDAD
	-COHORTE DE 80 AÑOS DE EDAD
TIPO DE VACUNA	
LA VACUNA ATENUADA ESTÁ CONTRAINDICADA EN PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS	
LA VACUNA INDICADA ES LA VACUNA DE GLICOPROTEÍNA (HZ/su)	

A modo de resumen y como mencionamos anteriormente, en el estudio de Corcuera et al analizamos un total de 27.642 hospitalizaciones por herpes zoster, el 90% de los pacientes tenían 50 años o más y de estos, casi la mitad eran mayores de 80 años. Y casi el 60% de estos se relacionaron con un herpes zoster complicado (16). Con una tasa de hospitalización por herpes zoster de 17,74 por 100.000 habitantes, una tasa de mortalidad de 1,2 muertes por 100.000 habitantes y una tasa de letalidad del 6,75% (16). Más recientemente en el estudio de nuestro grupo, Irigoyen et al, publicado en Human Vaccine and Immunotherapies en 2023, hemos analizado los datos del CMBD relativos a los años 2020-21, es decir los años relacionados con la pandemia, en los que fueron notificados un total de 14,042 hospitalizaciones de herpes zoster. El número de hospitalizaciones se incrementó de 6,626 casos registrados en 2020 a 7,416 en 2021. Lo que supuso un aumento del 11.92% y con una tendencia ascendente con la edad, de hecho el 92.25% de los pacientes tenían >50 años siendo el 45.79% era >80 años, y el 62.6% de las hospitalizaciones correspondieron a un herpes zoster complicado siendo éste más frecuente en mujeres que en hombres en los grupos de edad de 50-59 años y >80 años (17). La tasa de hospitalización total por herpes zoster fue de 14.38 por cada 100,000 habitantes. Fueron notificados un total de 1,189 fallecimientos por herpes zoster de éstos, el 65.01% correspondió al grupo etario de >80 años, siendo la tasa de mortalidad total por herpes zoster de 1,26 fallecidos por cada 100,000 habitantes, mostrando un claro ascenso con la edad, siendo de 13,48 por cada 100,000 habitantes en los de > 80 años. Por último analizamos la tasa de letalidad total que fue del 8,47%. (tabla 1).

Otro aspecto relevante es la estancia media hospitalaria de los 14,042 pacientes incluidos en el estudio, que fue de 7 días lo que implica un coste económico añadido a la enfermedad que hay que tener en cuenta a la hora de hacer estudio de coste-efectividad de la estrategia de vacunación.

Como ya hemos comentado a lo largo de la revisión hay dos factores a tener en cuenta cuando hablamos de carga de enfermedad por HZ uno la edad que ya hemos descrito en los estudios previos y otro la comorbilidad. En este sentido y en los dos estudios recientes de nuestro grupo hemos analizado estos datos, sobre todo teniendo en cuenta las enfermedades incluidas en la estrategia de vacunación. Los tumores sólidos fueron la causa más frecuente de comorbilidad con el 41.78% del total de las hospitalizaciones registradas. La segunda comorbilidad más frecuente fueron los tumores hematológicos con el 17.25% si bien éstos se complicaron con más frecuencia en el 56.77%. Todas las comorbilidades fueron más frecuentes en el grupo de hombres a excepción de la Artritis Reumatoide que fue entre las mujeres.

La Encuesta de Morbilidad Hospitalaria publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) informó que el número de altas hospitalarias totales disminuyó un 12,7% en 2020 con respecto a 2019 y un 13.19% con respecto a 2018 (34-36). Esto concuerda con lo publicado por RAE-CMBD

respecto a la actividad y resultados de la hospitalización en el Sistema Nacional de Salud, quien establece que este descenso total se sitúa un 12.01% en 2020 con respecto a 2019 y 10.97% con respecto a 2018 (34-36). Este descenso en el número de hospitalizaciones también afectó a los casos de reactivación del VVZ.

Por el contrario, se han publicado estudios que sugieren una relación entre el SARS-CoV2 y la reactivación del VVZ latente, con un aumento del número de casos de herpes zoster (37-40). Este riesgo de reactivación alcanza el 15% en las personas de 50 años o más, según un estudio publicado por Bahvsar A, et al. en 2022 (41). Si bien, los artículos consultados plantean la hipótesis biológica de la reactivación oportunista del VVZ, por una disminución de la inmunidad celular, proponen la necesidad de realizar estudios controlados que establezcan una verdadera relación de causalidad entre ambos virus (41,42).

CONCLUSIONES

En la presente revisión analizamos la carga de enfermedad hospitalaria por herpes zoster a través de los últimos estudios publicados, que ponen de manifiesto el gran impacto que tiene la enfermedad en los mayores de 50 años de edad de forma general, pero, además, con una alta frecuencia de complicaciones en los mayores de 80 años de edad lo que tiene un impacto muy relevante en la calidad de vida de las personas que lo padecen. Los datos que presentamos apoyan la estrategia actual de vacunación sistemática, tanto en los grupos de riesgo establecidos como la estrategia por grupos etarios. En los grupos de riesgo establecidos hay un mayor riesgo de reactivación del virus, una mayor probabilidad de NPH, un mayor riesgo de hospitalización, lo que empeora claramente su calidad de vida, sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos y en los mayores de 60-65 años de edad. Esta carga de enfermedad supone un elevado gasto sanitario y consumo de recursos. El Consejo Interterritorial del SNS en su Calendario recomendado para el año 2023 propone incorporar la vacunación de herpes zoster en todas las CCAA antes de fin de 2024 (33). Es necesario por tanto apoyar las estrategias de vacunación implementadas por las autoridades sanitarias e implementar la vacunación de manera sistemática, al menos, en los de >65 años, como grupo de población de mayor riesgo, como principal medida preventiva que evite la aparición de casos que requieran hospitalización.

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

- Wolff K, Goldsmith AL et al. Fitzpatrick, dermatología en Medicina General. 7a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 1885-1895.
- Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjon ME, De Miguel GA, Astray-Mochales J, Blanco-Anco LM, Gil-Prieto R. Characteristics of herpes zoster-associated hospitalizations in Madrid (Spain) before vaccine availability. *J Infect.* 2016; 72(1): 70-79.
- Aldaz P, Díaz JA, Loayssa JR, Dronda MJ, Osacáriz M, Castilla J. Incidencia de herpes zóster en pacientes diabéticos. *An Sist Sanit Navar.* 2013; 36 (1): 57-62.
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL et al. Quantification of risk factors for herpes zoster: Population based case-control study. *BMJ.* 2014. 348: g2911-g2923. doi:10.1136/bmj.g2911
- Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(12): 1806-1821. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.009>
- Govern UK. Green book. Shingles (Herpes Zoster) Chapter 28a. Last updated 23 August 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012943/Green_book_of_immunisation_28a_Shingles.pdf
- Masa-Calles J, López-Perea N, Vila Cordero B, Carmona R. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: 25 de junio e202106088.
- Arruti M, Piñeiro LD, Salicio Y, Cilla G, Goenaga MA, López de Muniain A. Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007-2014). *J. Neurovirol.* 2017; 23(3): 451-459.
- Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster. Marzo 2021. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf
- Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjon ME, de Miguel GA, Astray-Mochales J, Blanco-Anco LM, Gil-Prieto R. Characteristics of herpes zoster-associated hospitalizations in Madrid (SPAIN) before vaccine availability. *J Infect.* 2016; 72(1): 70-79.
- Amicizia D, Domnich A, Arata L et al. The role of age-sex interaction in the development of post-herpetic neuralgia. *HV&I.* 2017. 13 (2): 376-378.
- Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013; 81(10): 928-930. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a3516e
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Julio 2020. Disponible en: https://www.isciii.es/Que-Hacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf
- Consenso de la SEMPSPGS sobre la vacunación frente a Herpes Zoster. Disponible en: <https://www.sempspgs.es/es/-/7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/140-Consenso-de-la-SEMPSPGS-sobre-la-vacunacion-frente-a-Herpes-Zoster.htm>
- Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: Results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13: 170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170. PMID: 23574765; PMCID: PMC3637114.
- Corcuera-Munguia M, Gil-Prieto R, García-Carretero R, Gil-de-Miguel A. Hospitalization burden related to herpes zoster infection in Spain (2016-2019). *Infect Dis Ther.* 2023; 12(1): 143-156. doi: 10.1007/s40121-022-00717-6. Epub ahead of print. PMID: 36348228.
- Irigoyen-Mansilla, Victor; Gil-Prieto, R; Gea-Izquierdo, E; Del Barrio-Fernández Jose Luis; Hernandez-Barrera, Valentin; Gil de Miguel, Angel. Hospitalization burden related to herpes zoster infection during the COVID19 pandemic in Spain (2020-2021). *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2023. 19:3 2256047. doi.org/10.1080/21645515.2023.2256047
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (Suppl 1): s1-26. doi:10.1086/510206.
- Shingles (herpes zoster): the green book, chapter 28a Shingles immunisation information for public health professionals. Last updated 23 August 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012943/Green_book_of_immunisation_28a_Shingles.pdf
- Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Cunningham AL; Zoster-049 Study Group. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: Interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis.* 2022; 74(8): 1459-1467. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab629>
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2087-2096. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25916341.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016; 375(11): 1019-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1603800. PMID: 27626517.

23. Marra Y, Lalji F. Prevention of herpes zoster: a focus on the effectiveness and safety of herpes zoster vaccines. *Viruses*. 2022; 14(12): 2667. doi: 10.3390/v14122667. PMID: 36560671; PMCID: PMC9782228.
24. Bhavsar A, Lonnet G, Wang CH et al. Increased risk of herpes zoster in adults ≥ 50 years old diagnosed with covid-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(5): 9. ofac118, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac118>
25. Dooling KL, Guo A, Patel M et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67: 103-108. doi: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5external%20icon).
26. Ficha técnica Zostavax. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06341011/FT_06341011.html
27. Ficha Técnica Shingrix. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181272001/FT_1181272001.html
28. Dooling KL, Guo A, Patel M et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67:103-108. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>
29. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
30. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/N/rae-cmbd/rae-cmbd>
31. <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>
32. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª rev. Modificación Clínica CIE-10-ES. Diagnósticos 4ª ed. Enero 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/2022/2022_CIE10ES_Tomo_I_Diagnosticos.pdf
33. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Recomendado año 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
34. Ministerio de Sanidad. Registro de Atención Actividad Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). Actividad y resultados de la hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Año 2018 [Publicación en Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
35. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). Actividad y resultados de la hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Año 2019. [Publicación en Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
36. Ministerio de Sanidad. Registro de Atención Actividad Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). Actividad y resultados de la hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Año 2020 [Publicación en Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.
37. Fernandes Maia CM, Pereira Marques N, Gomes de Lucena EH, Fernando de Rezende L, Barbosa Martelli DR, Martelli-Júnior H. Increased number of Herpes zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Intern J Infect Dis*. 2021; 104: 732-733. ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.033>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221001193>
38. Pourazizi M, Dehghani S, Abtahi-Naeini B. Herpes zoster oftálmico y COVID-19: ¿Complicación post-COVID-19 o coincidencia? [Herpes Zoster Ophthalmicus and COVID-19: A Post-COVID-19 Complication or a Coincidence?]. *Actas Dermosifiliogr*. 2022; 113: S16-S17. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.10.001. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34658381; PMCID: PMC8507568.
39. Díez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, Cisneros E, McCormick N, Lecrenier N. Can COVID-19 increase the risk of herpes zoster?: a narrative review. *Dermatol Ther*. 2021: 1-8.
40. Almutairi N, Almutairi AN, Almazyad M, Alwazzan S. Herpes zoster in the era of COVID 19: a prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID 19 infection and vaccination. *Dermatol Ther*. 2022; 35(7): e15521. doi: 10.1111/dth.15521. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35434963; PMCID: PMC9111648.
41. Bhavsar A, Lonnet G, Wang C et al. Increased risk of herpes zoster in adults ≥ 50 years old diagnosed with COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(5): ofac118. doi: 10.1093/ofid/ofac118. PMID: 35392454; PMCID: PMC8982770.
42. Díez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, Cisneros E, McCormick N, Lecrenier N. Can COVID-19 increase the risk of herpes zoster?: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(4): 1119-1126. doi: 10.1007/s13555-021-00549-1. Epub 2021 May 17. Erratum in: *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun 15; PMID: 33999370; PMCID: PMC8126597.

Si desea citar nuestro artículo:

Gil de Miguel Á, Jimeno Sanz I. Herpes zoster: carga de enfermedad y estrategias actuales de prevención en España. *An RANM*. 2023;140(02): 202–207. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev09

RAMÓN CASTROVIEJO BRIONES. 50 AÑOS DE SU INGRESO EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

RAMÓN CASTROVIEJO BRIONES. 50TH ANNIVERSARY OF HIS ADMISSION TO THE ROYAL NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE

José Manuel Ramírez Sebastián^{1,2,3}.

1. Académico de número de la Real Academia de Doctores de España.

2. Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid.

3. Director del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

Este año 2023 se celebra el cincuenta aniversario del ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina del Excmo. Sr. Dr. D. Ramón Castroviejo Briones como Académico de Honor de esta Institución y con ese motivo se ha puesto una pequeña exposición con los elementos más relevantes e ilustrativos que hacen referencia a dicho motivo y que han sido prestados gustosamente por el Instituto Castroviejo de la UCM.

Su discurso preceptivo de ingreso, fue leído el 27 de Noviembre de 1973, siendo presentado al resto de los Académicos, por el entonces Académico de Número y catedrático de Oftalmología, Excmo. Sr. Dr. D. José Pérez Llorca, que inició su presentación con el siguiente discurso: “Estamos frente a un virtuoso de la cirugía ocular”, “Su

virtuosismo operatorio es posible porque además, es con gran frecuencia el autor de las técnicas que ejecuta y del utillaje indispensable para que esa ejecución sea posible. Es al mismo tiempo, ejecutante, compositor e instrumentista”, “En él se aúnan la habilidad de Paganini, la inspiración de Bach y la prodigiosa artesanía de Stradivarius”. La contestación a estas palabras y al resto del discurso por parte del Dr. Castroviejo, fueron las siguientes “Este honor es el más grande que he recibido en mi vida profesional y, en consecuencia, me siento profundamente emocionado”. Se podría pensar que fueron palabras de cortesía, en un hombre que en su vida recibió tantos premios y galardones, sin embargo, su profundo agradecimiento se puede deducir de su propia biografía (Figura 1).

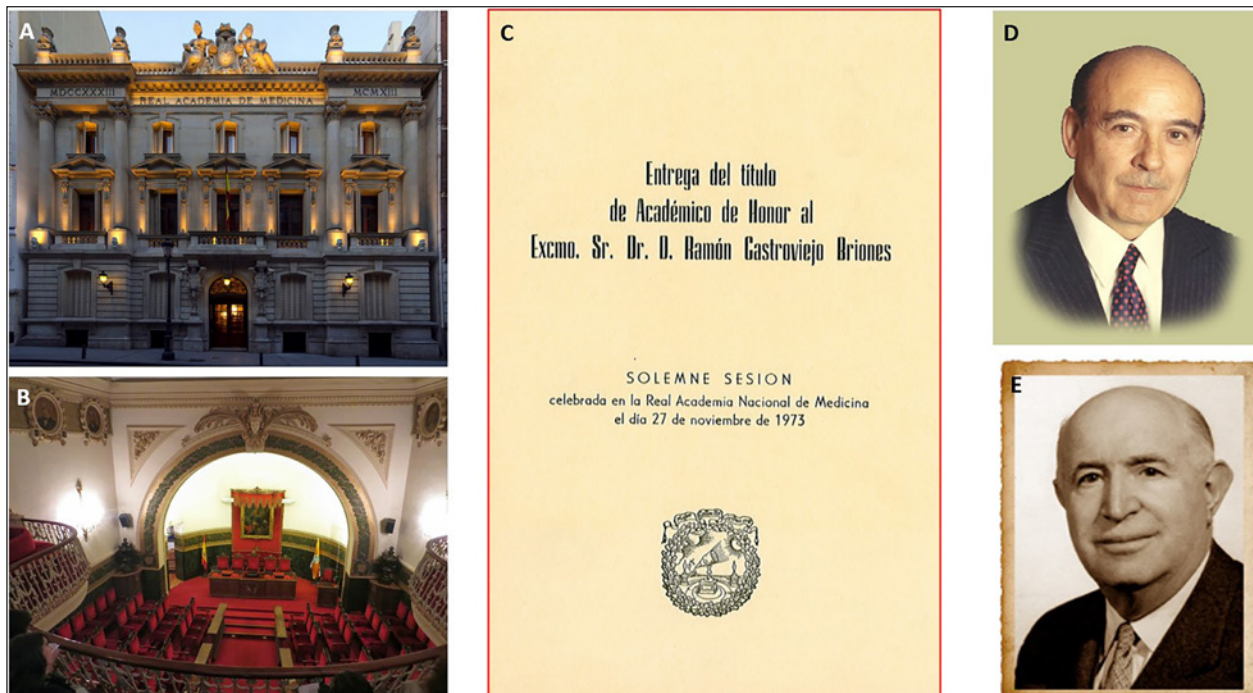


Figura 1. A) Fachada de la Real Academia Nacional de Medicina. B) Salón de Actos de la RANM. C) Discurso presentado por el DR. Castroviejo para su ingreso como Académico de Honor. D) Dr. Castroviejo. E) Dr. D. José Pérez Llorca.

Autor para la correspondencia

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

RAMÓN CASTROVIEJO BRIONES
Ramírez Sebastián JM
An RANM. 2023;140(02):208 - 216

PRIMEROS AÑOS EN LOGROÑO (1904-1920) Y ETAPA FORMATIVA EN MADRID (1920-1928)

Castroviejo nace en Logroño en 1904, en el seno de una familia acomodada, su madre Ana Briones es una mujer culta y su padre Ramón Castroviejo Novajas, es médico oftalmólogo, bien situado en la ciudad. El matrimonio tiene tres hijas, Anita, Teresa, Angelines y un hijo, Ramón que siempre verá en su padre el modelo a seguir, sintiendo por él una gran admiración.

En esta etapa comienza sus estudios primarios en el colegio San José de los Hermanos Maristas, obteniendo el título de bachiller en el instituto de enseñanza media de Logroño en 1920, expedido por la Universidad de Zaragoza. Castroviejo siempre consideró a su padre como su primer maestro, como refiere en su discurso de ingreso como Académico "...Quiero recordar primeramente a mi padre, Dr. Ramón Castroviejo Novajas, de quien aprendí, hasta su muerte prematura, dedicación a la Medicina, ética profesional e innumerables valores humanos. Indudablemente fue él quien.... me transmitió su gran ENTUSIASMO y AMOR a la OFTALMOLOGÍA".

En 1920 se traslada a Madrid para iniciar sus estudios universitarios, quiere estudiar medicina como su padre, y quiere hacerlo en la Universidad Central, atraído por dos figuras fundamentales en su vida, que impartían docencia como catedráticos, en ese momento en dicha universidad. El primero D. Santiago Ramón y Cajal, que justamente en ese año que Ramón empezó sus estudios, era el último año que Cajal impartiría docencia, pues acababa de cumplir setenta años y le llegó la jubilación forzosa. La otra figura admirada por Castroviejo era D. Manuel Márquez, catedrático de Oftalmología y hombre de gran prestigio en su especialidad.

En 1927 se licenció en Medicina y según refiere en su discurso de ingreso Castroviejo dice: "...Indudablemente, el maestro que más impresión me causó durante mi vida universitaria, y cuya influencia y ejemplo me empujaron continuamente a superarme en mis trabajos de investigación y clínica fue D. Santiago Ramón y Cajal. Me hubiera gustado seguir sus pasos, dedicando todas mis actividades solamente a la investigación pura, pero no di la talla y, considerándome sin la suficiente preparación para la investigación básica, tuve que contentarme con limitar mis aspiraciones a la investigación clínica, pero siempre teniendo como referencia constante la Biblia del gran maestro. "Reglas y Consejos sobre investigación científica". Efectivamente la influencia de Cajal fue tan grande que incluso la fotografía constituyó una de sus principales pasiones, llegando a realizarse autorretratos en las mismas poses que Cajal junto al microscopio o incluso en actitud deportiva con el torso desnudo. Un detalle curioso lo representa su exlibris, en el que un sello representa el perfil de la cabeza de Cajal, un microscopio y un corte histológico transversal de la retina. Actualmente este grafico es el emblema que identifica al Instituto que lleva su nombre, como respeto a su memoria. Como el gran Maestro, Castroviejo también era deportista, llegando a ser subcampeón de España en el lanzamiento de jabalina en 1927 y campeón de Castilla en 1929.

En 1927 inicia la especialización en oftalmología y los estudios de doctorado con el Prof. Márquez y el Dr. Francisco Poyales, jefe del servicio de oftalmología del Hospital de la Cruz Roja, quien le nombra médico ayudante del servicio durante el período de 1927-28. Su paso por el Hospital no debió ser indiferente como muestra una fotografía dedicada por Doña Beatriz de Borbón donde se ven fotografiadas las enfermeras de la Cruz Roja y a pie de foto el manuscrito "Al Dr. Castroviejo en recuerdo de los buenos tiempos de la Cruz Roja de Madrid" (Figura 2).



Figura 2. Los maestros del Dr. Castroviejo. A) Prof. D. Santiago Ramón y Cajal. B) Prof. D. Manuel Márquez. C) Dr. Poyales

CASTROVIEJO Y ESTADOS UNIDOS (1928-1975)

Durante su estancia en el Hospital de la Cruz Roja, el Dr. Francisco Poyales le anima a que salga al extranjero y vea lo que se está haciendo fuera de España en el campo de la oftalmología y Castroviejo comienza a hacer gestiones con la Junta de Ampliación de Estudios para conseguir una beca que le permita estudiar algunos aspectos de la cirugía ocular en Europa. Sin embargo, es a través del Dr. Poyales que tiene un amigo en Chicago, de donde le llegará una invitación para pasar seis meses en Estados Unidos, en el Chicago Eye and Ear Hospital and College, enviada personalmente por el Prof. William Albert Fisher, para trabajar como profesor de Oftalmología y director del laboratorio. Aunque esto supone un cambio de planes con respecto a lo planeado en un principio, Castroviejo piensa que puede ser una buena oportunidad para aprender inglés y conocer la oftalmología de América. Gracias a haber iniciado los trámites en la Junta de Ampliación de Estudios y haber conseguido financiación para el viaje a Estados Unidos, la Junta le otorga la consideración de pensionado. Es durante la estancia de 1928-30 donde se puede considerar su periodo formativo en América con el Prof. Fisher en Chicago, donde continua con los trabajos iniciados en España sobre histopatología de la córnea, cataratas y zónula.

Debido a que los seis meses iniciales de estancia se amplían dos años más, Castroviejo tiene la oportunidad de revalidar los estudios de Medicina en el Estado de Illinois (1929) y preparar los exámenes del American Board de Oftalmología, que obtiene en 1930, pasando así a ser miembro de la American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology (Figura 3).

Durante la preparación de los exámenes al Board, conoce a dos grandes oftalmólogos americanos que cambiarán su futuro oftalmológico: los Dres. William Benedict y John M. Wheeler. El primero le ofrece un puesto de trabajo para llevar a cabo unos estudios experimentales en el Instituto de Medicina Experimental de la Clínica Mayo donde es profesor y el segundo, el Dr. Wheeler, profesor de oftalmología de la Universidad de Columbia, le ofrece un puesto para trabajar en experimentación y clínica en el Instituto de oftalmología que se estaba construyendo en el Centro Médico Presbiteriano de Nueva York. Acepta las dos propuestas y como el segundo ofrecimiento, el Hospital estaba aún en fase de construcción, decide ir primero con el Prof. Benedict a la Clínica Mayo durante los años 1931 y 1932. Sin embargo, antes de irse a dicha Clínica, puede llevar a cabo su deseo previo de hacer un viaje por Europa para visitar los principales centros oftalmológicos del momento, como Viena, Praga, Berlín y París, para conocer a las principales figuras de la oftalmología europea. El más instructivo para él, sin duda, fue Praga donde conoció al Prof. Elschnig que le impresionó profundamente, pues además de ser un hábil y extraordinario cirujano, era también un gran clínico, investigador y anatomopatólogo. En su Clínica pudo observar pacientes con trasplantes de córnea completamente transparentes, que habían sido injertados en corneas con distinto grado de opacificación. Esta técnica quirúrgica de la queratoplastia solo se hacía en Praga en aquellos años y solo por el equipo del Prof. Elschnig. Desde ese momento Ramón Castroviejo sabría a que se iba a dedicar nada más llegar a la Clínica Mayo y cuál sería el motivo de su investigación.

A su regreso de Praga se incorpora con una beca a la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota y comienza a investigar en la técnica de la querato-



Figura 3. A) Prof. William Albert Fisher. B) Prof. Benedict. C) Prof. Wheeler.

plastia. Aquí comienza realmente, su consolidación profesional. Considera que, para mejorar la técnica de la queratoplastia, su abordaje necesita cambiar el concepto quirúrgico existente hasta ese momento, pues el manejo de la córnea necesita de otro tipo de instrumentación más adecuado para no dañar los tejidos y todo ello le lleva a desarrollar un nuevo concepto quirúrgico, el de la microcirugía. Diseña nuevas pinzas, tijeras, porta agujas, porta cuchillas y agujas curvas con perfiles diferentes a los existentes, con el fin de buscar la técnica más adecuada que permita los mejores resultados. Todo su trabajo experimental lo lleva a cabo en conejos, gatos y perros. Lee todo lo que hay publicado hasta la fecha, incluidos los trabajos de su amigo el Dr. Galo Leoz Ortin, discípulo de Cajal, que había trabajado y publicado con abundante bibliografía, sobre queratotomías y queratoplastias, volviendo de nuevo a su aproximación a D. Santiago y sus trabajos de investigación. En esta fase diseña un instrumento clave para la intervención, el cuchillete doble, que utiliza doble cuchilla de afeitar permitiéndole llevar a cabo trasplantes de distinto tamaño utilizando un instrumental barato y diseñado por él. En 1931 presenta en una reunión de la Clínica, un informe con sus primeros resultados sobre la utilización del trasplante rectangular, lo que constituye una autentica primicia en esa cirugía, pues consigue mejores resultados que los que se obtenían hasta la fecha. En noviembre de ese año presenta su informe final, donde ratifica sus investigaciones previas, presenta resultados de estudios, llevados a cabo en auto, homo y hetero-

trasplantes, incluyendo los estudios histológicos de los ojos operados en distintas fases de cicatrización, así como de sus complicaciones, publicándose el estudio completo en la revista American Journal of Ophthalmology en septiembre de 1932, el trabajo despierta tanto interés, que ese mismo año le conceden otra beca de investigación en el Eye Institute del College of Physicians and Surgeons de la Universidad de Columbia, en Nueva York.

A finales de 1932 como tenía previsto, se traslada al Instituto de Oftalmología del Hospital Presbiteriano de la Universidad de Columbia en New York, con el Prof. Wheeler, donde le contratan como instructor de oftalmología y médico asociado de oftalmología. A su llegada continua con sus trabajos de investigación experimental, pero utilizando ahora un trasplante cuadrangular como variante en la técnica y utilizando animales cuyas corneas presentaban cicatrices por traumatismos mecánicos o químicos. En esta Institución será donde comiencen sus primeros trasplantes en seres humanos, permaneciendo hasta 1952 (Figura 4).

Aunque Castroviejo continua en Estados Unidos, sigue pensando en volver a su tierra y nunca considera en principio que su estancia sea definitiva, por tanto no ha de extrañarnos que a su llegada a Nueva York y ya establecido, en 1933 decida escribir una carta a la Junta de Ampliación de Estudios de España que en ese momento presidía Ramón y Cajal, para comunicarle que ya disponía del certifi-

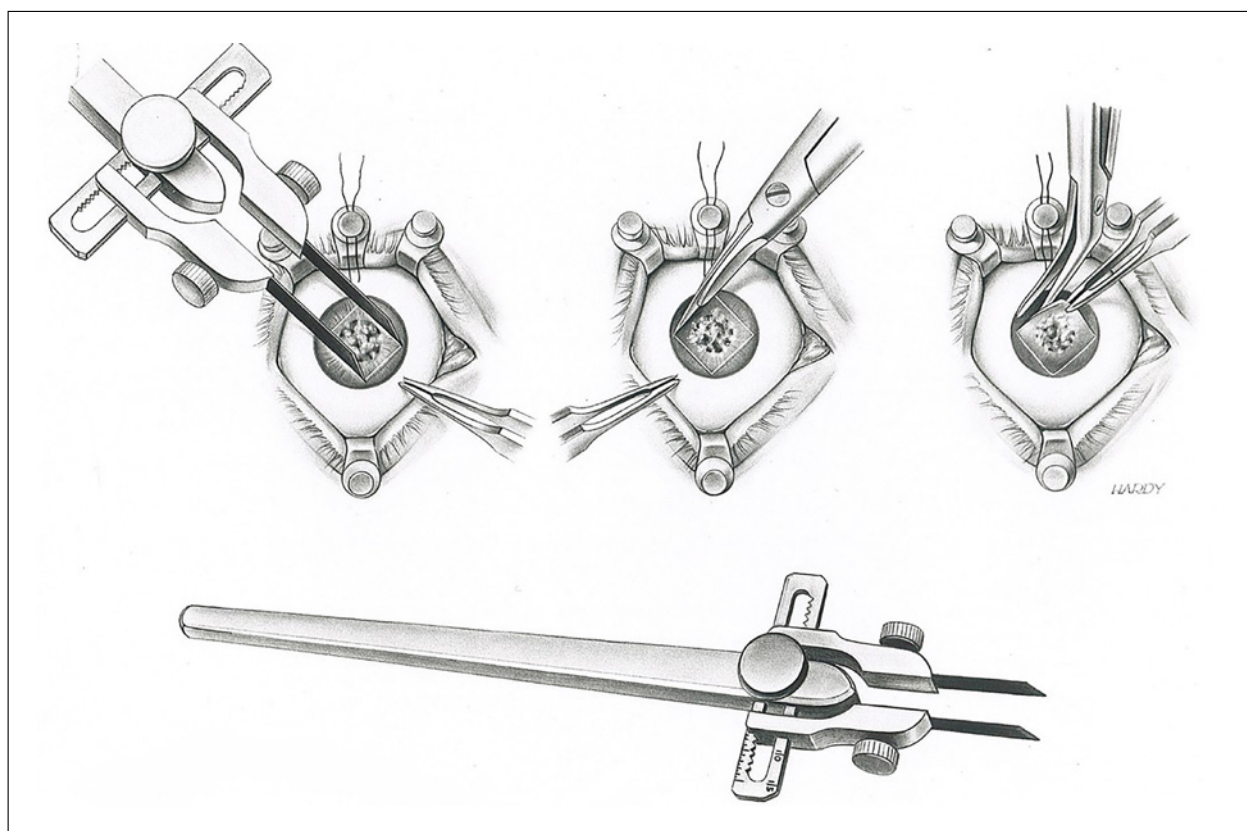


Figura 4. Cuchillete doble empleado en el trasplante cuadrangular.

cado de residencia expedido por el Consulado General de España, remitiendo un programa de la Sociedad Americana de Cirujanos con sus actividades investigadoras y la beca conseguida, para que fuera tenido en consideración, así como el viaje que había realizado por Europa para estudiar la cirugía ocular que se hacía en ese momento, motivo este que le llevó a realizar las primeras gestiones con la Junta de Ampliación de Estudios. La respuesta de la Junta fue que se le otorgó la consideración de pensionado.

El resultado de todas las investigaciones llevadas a cabo hasta esa fecha, lo presenta en el XV Congreso Internacional de Oftalmología celebrado en Madrid en 1933. A partir de este momento su figura adquiere reconocimiento internacional, consolida su técnica de trasplante cuadrangular en humanos y desplaza el liderazgo científico en los trasplantes de córnea de Europa a Estados Unidos. Existe una anécdota de un congreso de la Academia Americana de Oftalmología a la que había asistido en ocasiones anteriores, llevando los resultados de las queratoplastias experimentales y en el que el problema que le ponían siempre era el mismo, que al ser en animales no era extrapolable a las personas. Castroviejo quiso zanjar este problema de una vez y le volvió a llegar la inspiración del gran Maestro, hizo lo mismo que Cajal cuando fue al congreso de Berlín, llevando su microscopio y sus preparaciones y sentando a los sabios del momento para que vieran sus neuronas. Castroviejo cogió sesenta personas operadas de trasplante por él, alquiló un vagón de tren, los montó y se los llevó al congreso de la Academia Americana, sentándolos a todos al final de la sala del congreso con una linterna que dio a cada uno. Después de la exposición de su conferencia, en el turno de preguntas volvieron a suscitarse dudas con respecto a la posibilidad técnica y entonces Castroviejo invitó amablemente que los que desearan ver sus resultados, vieran con sus propios ojos, los resultados de la técnica empleada en los sesenta pacientes trasplantados. Parece ser que a partir de ese momento se acabaron los problemas y fue reconocido mundialmente.

En 1946, contrae matrimonio con Cinthia Warren Smith, mujer culta y liberal, hija de un importante empresario, con la que tendrá dos hijos Alix y Christopher. Gracias a su esposa, que estaba muy relacionada con la alta burguesía neoyorquina, Castroviejo también se integra en la sociedad y en 1948 inaugura su Hospital Oftalmológico privado en el 9 East 91 Street, que mantendrá activo hasta 1973, año en el que cerrará la Clínica y su actividad privada. Su actividad asistencial pública la realizaba como Profesor en la Medical School of New York, así como de director del Departamento de Oftalmología del Hospital St. Vincent y Oftalmólogo cirujano Consultor de los hospitales St. Clair y Lincoln.

La Clínica privada de Castroviejo era en realidad un hospital muy bien dotado de la instrumentación más moderna de la época, tenía laboratorio fotográfico, sala de esterilización, cocina, habitaciones muy bien equipadas, cuarto de lavado y

un quirófano con un espacio abovedado con una galería superior para poder ver las intervenciones quirúrgicas. La docencia especializada es una de sus actividades prioritarias como se puede ver por la gran colección de películas grabadas que forman parte de su colección para la docencia y que constituyen parte de su legado. Actualmente todas sus películas se conservan en el Instituto Castroviejo y han sido digitalizadas para que puedan seguir viéndose.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La revista Archives of Ophthalmology, publica en el año 2001 una relación en la que se enumeran los 100 libros de oftalmología más importantes del siglo XX, entre ellos figuran tres, escritos por españoles, La retina de los vertebrados de Ramón y Cajal, la Cirugía Ocular de Arruga y Queratectomía y queratoplastia de Ramón Castroviejo. De nuevo al lado de Cajal compartiendo la calidad de sus libros. Escribe 238 publicaciones, la mayor parte en inglés (82,7%) en español (13,9%), en francés (2,53%) y en alemán (0,84%), siendo su mayor producción la llevada a cabo entre los años 1929-31 y 1957-63. Su libro más importante es sin lugar a duda el Atlas de Queratectomías y Queratoplastias, cuya primera versión es de 1964 en español, siendo considerado como un clásico de la disciplina durante muchos años y donde describe técnicas de trasplantes y el uso del instrumental por él diseñado. El libro tiene una gran cantidad de ilustraciones realizadas por Allemany, un gran dibujante científico de la época y también gran cantidad de fotografías con las técnicas empleadas y las complicaciones que pueden aparecer. El libro también se editó en inglés, francés y alemán.

CASTROVIEJO Y SU RELACIÓN CON ESPAÑA

Se fundamenta en dos apartados, el programa de becas y la difusión de la cultura española en Nueva York.

PROGRAMA DE BECAS

Castroviejo siempre fue consciente que gracias a las becas y ayudas que le concedieron desde su país o fuera de él, pudo realizar su carrera científica, él mismo, dice en su Discurso de Ingreso: "...Por ello, constituyó en mí verdadera obsesión el poder devolver a mi patria lo que conmigo habían hecho". Creó por tanto un sistema de Becas entre 1955-1971, con financiación propia y también de fundaciones y organizaciones españolas o particulares. Anualmente convocaba tres becas que los aspirantes tenían que solicitar rellenando una instancia que debía

ser acompañada de los méritos que cada concursante juzgase oportunos, conocimiento de la lengua inglesa que, si bien no era indispensable, si era preferente y el fallo del concurso era llevado a cabo personalmente por el Dr. Castroviejo. De este modo pudieron beneficiarse 124 médicos españoles, 30 médicos latinoamericanos, filipinos y australianos.

El programa de la beca era como sigue. En primer lugar, el becario viajaba a Nueva York, vinculándose a la clínica privada de Castroviejo, 2º hacía rotaciones a otros hospitales americanos, 3º el viaje se prolongaba durante unos tres o cuatro meses y finalmente la estancia se completaba con la asistencia al Congreso de la Sociedad Americana de Oftalmología. Si bien todas las ciudades españolas se pudieron beneficiar de estas becas, las más importantes por el número de habitantes se vieron más favorecidas.

En 1971 se constituye la Asociación de Becarios del Dr. Castroviejo, con el fin de dar continuidad a la obra educativa esbozada por él, se iniciaron las gestiones para la creación de un Instituto de Investigaciones Básicas Oftalmológicas, patrocinado por la Fundación Mediterránea que empezó su andadura dentro de la Universidad Autónoma de Madrid. El Gobierno español, a través del Ministerio de Educación y Ciencia, aceptó el proyecto y lo legalizó oficialmente.

DIFUSIÓN DE LA CULTURA ESPAÑOLA

Lo lleva a cabo gracias a sus relaciones sociales con importantes personajes de la política y del mundo empresarial de la época, como Marcelino Ortiz, Eva y Juan Domingo Perón, Indalecio Prieto, Fidel Castro, Truman, Onassis, entre otros. También del mundo del arte, Vicente Alexandre, La Argentinita, Carmen Amaya, Dalí, como más conocidos y del campo científico como Severo Ochoa del que era muy amigo y estuvo como invitado preferente en la celebración de su premio Nobel en 1959. Ambos recibieron la medalla de oro del Instituto de España en Nueva York junto al Embajador John Davis Lodge el 10 de noviembre de 1982.

EL REGRESO A ESPAÑA

Él siempre pensó en volver; en 1973 cierra su clínica en Manhattan y en 1974 se jubila como Profesor clínico. En 1975 se traslada a Madrid, dona todo su legado científico al Instituto que lleva su nombre y crea el Banco de Ojos que inicialmente estará vinculado a su Instituto.

En 1983 se produce el cambio de adscripción Banco de Ojos, a la Universidad Complutense de Madrid

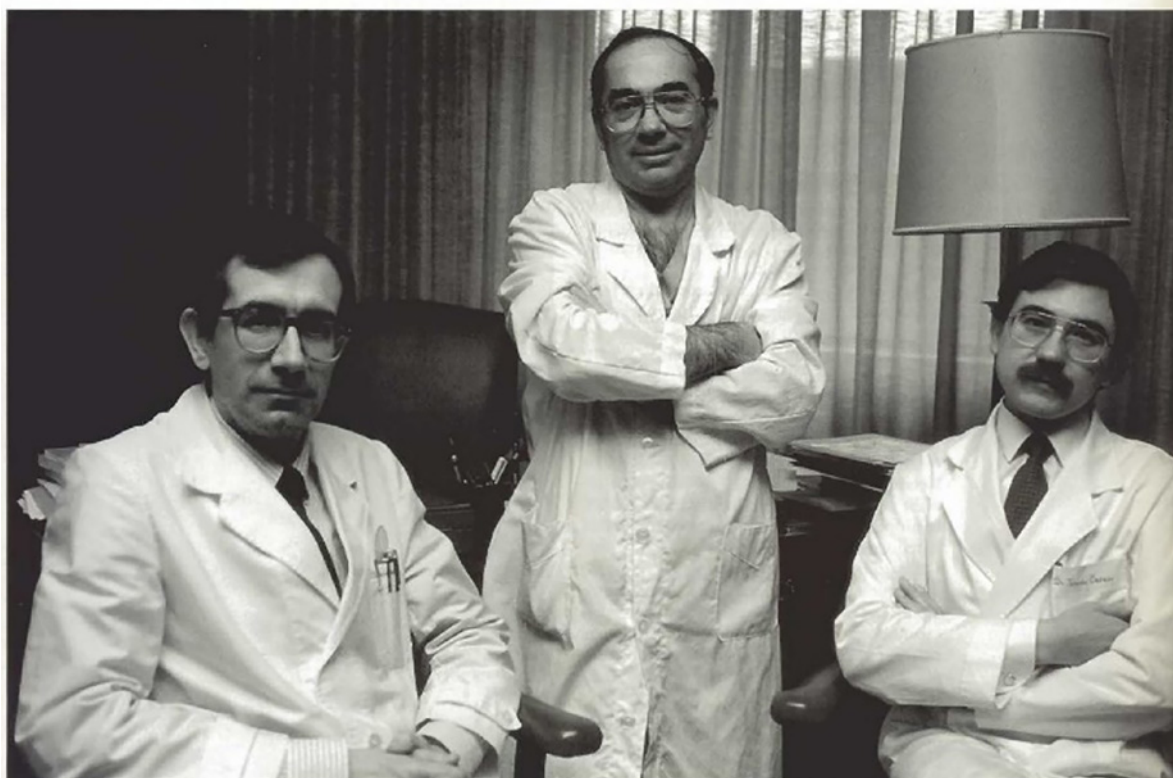


Figura 5. Los tres últimos directores del Ins. Inv. Oftalmológicas Ramón Castroviejo. En el centro el profesor J. García Sánchez, a la derecha el profesor A. Triviño Casado y a la izquierda el profesor J.M. Ramírez Sebastián.

(UCM) trasladándose a la nueva sede, el pabellón 6 de la cuarta planta de la Facultad de Medicina, con 1.900 metros cuadrados de superficie, construyéndose un aula para 160 personas, una biblioteca que recoge su propia biblioteca trasladada de Nueva York, su despacho, una sala de juntas, secretaría, laboratorios y salas para consulta clínica, todo perfectamente amueblado.

En 1984 es nombrado director del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo, el Prof. D. Antonio Gallego, catedrático de Neurofisiología de la UCM.

El 2 de enero de 1987, fallece D. Ramón Castroviejo.

En 1988 es nombrado director del Instituto el Prof. D. Julián García Sánchez, Catedrático de Oftalmología de la UCM y director del Departamento de Oftalmología, hasta el 2010 que se jubila, siendo sustituido por el Prof. D. Alberto Triviño Casado, Catedrático de Oftalmología de la UCM, hasta el 2015, fecha en que es nombrado director el Prof. D. José Manuel Ramírez Sebastián, también Catedrático de Oftalmología de la UCM y director del IIORC en la actualidad (Figura 5).

A pesar del fallecimiento del Dr. Castroviejo, su obra sigue adelante y sigue creciendo, en el año 2008, se inauguran las nuevas instalaciones de la Clínica del Instituto Castroviejo, un pabellón de 900 metros cuadrados de superficie, completamente dotado para el estudio y el tratamiento de las enfermedades oculares, así como para la investigación clínica, siendo el Rector de la UCM el Prof. D. Carlos Berzosa, el Decano de la Facultad de Medicina el Prof. D. Ángel Nogales y el director del IIORC el Prof. D. Julián García Sánchez. Este pabellón clínico situado en la misma planta que el primero se sitúa justo enfrente lo que permite el acceso a ambos simplemente cruzando un pasillo general de la Facultad. Esta ampliación ha permitido que ahora el Instituto Castroviejo, disponga, de una zona de Investigación básica y de Docencia por un lado, así como de Asistencia e Investigación médico-quirúrgica por otro. Esta circunstancia, permite realizar estudios clínicos y básicos coordinados lo que favorece poder llevar a cabo una investigación traslacional. El personal está constituido por un equipo multidisciplinar de médicos oftalmólogos, biólogos, ópticos optometristas, fisiólogos y matemáticos asociados, profesores de la UCM y del propio Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL.

El centro dispone de personal técnico especializado y da formación especializada a través del programa de contratos predoctorales de la UCM y del Ministerio, lo cual permite que los jóvenes doctores formados y acreditados por la ANECA puedan concursar a las plazas de concurso que se convoquen. Los equipos de material para investigación del centro se complementan con los Centros de Ayuda a la Investigación (CAI) de grandes equipos como microscopios electrónicos o confocal.

En definitiva, la tan anhelada idea esbozada por Castroviejo e iniciada por la Asociación de Becarios, de la creación de un Instituto de Investigaciones Básicas Oftalmológicas constituye hoy día una realidad que sigue progresando en el seno de la Universidad Complutense de Madrid.

CASTROVIEJO: OFTALMÓLOGO UNIVERSAL

Según refiere Arthur Gerard DeVoe en la necrológica por la muerte de Castroviejo, cada generación de cirujanos oftálmicos parece producir al menos un individuo carismático destacado que, aunque no siempre de la manera más convencional, deja sin embargo una impronta inconfundible en la práctica quirúrgica de su época. Probablemente sea de los últimos grandes cirujanos integrales de la oftalmología, además de la queratoplastia por la que ha trascendido a la historia, también realizó otras intervenciones como cataratas, glaucoma, desprendimientos de retina, estrabismos y cirugía plástica aparentemente con gran éxito quirúrgico, lo que le llevó a ser el oftalmólogo estadounidense más reconocido de su época en Europa, Sudamérica, India y el Lejano Oriente.

Nombrado doctor honoris causa de las universidades de San Marcos de Lima 1940 (Perú), Santo Domingo 1945, Salamanca 1965 (España), Granada 1966 (España), Santa María 1969 (Brasil) y Santo Tomás de Manila 1972, East University de Manila 1972, U. Autónoma de Madrid 1974, U. Complutense de Madrid 1980. Condecorado con la Gran Cruz de la Orden de Isabel la Católica (España), Núñez de Balboa (Panamá) y Sol (Perú). En 1984, al cumplir ochenta años, recibió el Senior Honor Award de la Universidad de Nueva York.

Como resultado de su gran actividad y creatividad, fue nombrado miembro honorario de las Sociedades Oftalmológicas nacionales de Alemania, Argentina, Australia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Egipto, España, Filipinas, Grecia, India, Israel, México, Panamá, Perú, Reino Unido, Santo Domingo, Sudáfrica, entre otras.

En 1975 los Oftalmólogos estadounidenses especialistas en córnea crean la Castroviejo Córnea Society, la más importante del mundo en patología corneal. En 1987 la Sociedad Española de Oftalmología crea el premio Castroviejo para investigadores clínicos o quirúrgicos de más de cuarenta y cinco años que más hayan contribuido al conocimiento de las disciplinas. En el año 2000 la American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS), le eligió como uno de los diez oftalmólogos de todo el mundo que más han contribuido al desarrollo de la Oftalmología en el siglo XX. En España junto con Arruga y Barraquer forma el ABC de los tres Oftalmólogos más influyentes del siglo XX (Arruga, Barraquer, Castroviejo).

CASTROVIEJO: LA PERSONA

Se puede intuir en parte como es la persona por como hace su obra, pero es difícil. Sin embargo, indirectamente podemos saber cómo le ven los que han estado más cerca, este es el caso de su hija Alix que nos describe un retrato más personal del gran hombre que fue su padre. El rasgo más esencial fue su generosidad. “Decimos adiós a una vida entera dedicada a los demás”, fue generoso con sus enfermos, sus amigos y su familia. Fue un hombre sencillo que, habiendo recibido muchos honores a lo largo de su vida nunca los utilizó para lucirse, siempre le gustó que le llamaran tan solo Dr. Castroviejo. Su energía no tenía límites y eso le permitía tener una gran capacidad de trabajo, andaba de prisa y siempre delante de todo el mundo, los demás debían seguirle. Gozaba de una gran memoria fotográfica que le permitía tener rapidez en el diagnóstico y seguimiento de sus enfermos. Un gran amante del deporte que lo fomentó en sus hijos y nietos. Aunque muy trabajador, también era muy divertido en su tiempo libre, le gustaba bailar y lo hacía muy bien. En su vida los enfermos eran lo primero, con ellos tenía una paciencia infinita, les explicaba las instrucciones las veces que hicieran falta sin alterarse.

También le gustaban mucho los animales, todos, pero sobre todo los perros que gozaban de un lugar preferente en su mundo y a los que ayudó cuando fue necesario, operándolos para que no se quedaran ciegos. Fue un gran luchador y su lema era “Nunca aceptes un no por respuesta”. Para sus hijos fue un gran padre y para sus nietos, de sobresaliente.

El pulso de la ciudad de Nueva York estaba en perfecta consonancia con su personalidad enérgica y dinámica, pero por encima de todo era riojano y allí fue para cerrar el ciclo de su vida.

La otra cuestión de su personalidad es su relación con Ramón y Cajal, muy influido por su figura con gustos y aficiones semejantes, la fotografía y el deporte, incluso influencias históricas vitales parecidas. Cajal se licencia en Medicina en 1872, con el comienzo de la tercera guerra Carlista, en 1874 es destinado a la guerra de Cuba en calidad de capitán médico y en 1914 comienza la primera guerra mundial, siguiendo con gran preocupación los acontecimientos, consciente por su experiencia en Cuba que las guerras generan muerte y amargura y lamentando además que la ciencia se hubiera puesto al servicio de la producción de armas, lo cual le produjo un gran desaliento. Castroviejo se encuentra en Nueva York cuando estalla la guerra civil en 1936, lejos de su familia, y la segunda guerra mundial comienza el 1 de septiembre de 1939, las guerras sorprenden a las personas y les hacen plantearse cuestiones y formas de actuar ante la injusticia y la barbarie manifiesta. Castroviejo está fuera de su país y sabe que no es el mejor momento para volver.

¿Qué es entonces lo que busca Castroviejo, durante toda su vida, en esa influencia que parece transmitirle Cajal?

Según Diego Gracia en su escrito “El otro Cajal”, publicado en: Santiago Ramón y Cajal: un Nobel Complutense 1906-2000. Cajal en sus diversas lecturas pudo conocer algunos escritos del filósofo Fichte, en 1974 había publicado *Algunas lecciones sobre la destinación del sabio*, y años después en 1800, *La destinación del hombre*. Fichte entiende por destinación, ese destino asumible o rechazable libremente por el ser humano; no es, pues, destino natural, sino humano, moral o libre. Es la llamada que todos sentimos en nuestro interior de llegar a ser todo lo máximo que podemos ser y en Cajal, según Diego Gracia, adquiere la forma, no menos imperativa, de “Sé tú, no los demás”. Es un imperativo que se nos impone moralmente y nadie se realiza humanamente, si no cumple con aquello que es adecuado para su destino. Probablemente Castroviejo supo ver o descifrar justamente eso en Cajal y como él, fue capaz de llegar a ser lo máximo que pudo siendo él mismo. Coherente con sus principios y su vida, su agradecimiento a su nombramiento como Académico de Honor, tras repasar los distintos aspectos de su vida, se puede decir que fue tan sincero como él era. Finalmente murió donando sus ojos para que sus corneas fueran trasplantadas y sirvieran para dar visión a los que la perdieron.

Con el humor que le caracterizaba dijo “*Cuando muera, en el epitafio de mi tumba que pongan: “Despertarme a las 8 am”*”

Muchas Gracias.

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. Cánovas Sánchez, F. Santiago Ramón y Cajal. Maestro, científico y humanista. Alianza editorial; 2021. 536 p.
2. Castroviejo, Alix. Ramón Castroviejo, mi padre. Tribuna abierta. ABC, 11 enero 1987: 64.
3. DeVoe AG. Ramon castroviejo, md. Trans Am Ophthalmol Soc. 1987;85:6-8.
4. Discurso de Ramón Castroviejo Briones. Entrega del título de Académico de Honor al Excmo. Sr. Dr. D. Ramón Castroviejo Briones de la Real Academia Nacional de Medicina el 27 de noviembre de 1973 p. 7, IIORC, separata 5-73.

5. Gracia Guillén D. El otro Cajal. En: Santiago Ramón y Cajal: un Nobel Complutense 1906-2006. Universidad Complutense de Madrid, editor. 2007. p. 21-45.
6. Murube del Castillo J. Ramón Castroviejo Briones | Real Academia de la Historia [Internet]. Available from: <https://dbe.rah.es/biografias/11728/ramon-castroviejo-briones>
7. Polack FM. Ramón Castroviejo, 1904-1987. Cornea. 2000;6(1):593-602.
8. Valcayo Peñalba I. Ramón Castroviejo: trayectoria científica e intelectual de un oftalmólogo del siglo XX. Universidad Complutense de Madrid; 2017.

Si desea citar nuestro artículo:
Ramírez Sebastián JM. Ramón Castroviejo Briones. 50 años de su ingreso en la Real Academia Nacional De Medicina. An RANM. 2023;140(02): 208-216. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.fdlm01

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

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

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

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

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

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

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

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y

verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

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

REVISIÓN POR PARES

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

LICENCIAS

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

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

CONFLICTO DE INTERESES

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

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

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

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

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario «resumen» ni que contengan «introducción» y/o «conclusiones». Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 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 destaquen los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato

(.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan «introducción» y/o «conclusiones».

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se considerarán 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, editors. Harrison principles de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario

del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. Leuk Res 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante «llamadas» con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: «...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente» (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina «autor corporativo».

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...

Anales RANM 2020.

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

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

