

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 (03)

DOI: 10.32440/ar.2023.140.03



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



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

Presidente Comité Editorial

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

Directora Científica

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

Editora Jefe

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

Consejo Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

Editores Asociados

José Tuells Hernández
Académico Correspondiente

Carmen Ayuso García
Académica Correspondiente

Luis Donoso Bach
Académico Correspondiente

Comité Científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José Ramón de Berrazueta 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

Juan Carlos Izpisúa Belmonte · Medalla de Honor RANME
Real Academia Nacional de Medicina de España

Germán Gamarra Fernández · Presidente ALANAM
Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina

Germán Fajardo · Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Stefan Constantinescu · Presidente FEAM
Federación Europea de Academias de Medicina



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 opondrá 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

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO PRECOZ 231 ADVANCES IN THE TREATMENT OF EARLY TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER Miguel Martín	231
PROTONTERAPIA Y CÁNCER: HORIZONTE CLÍNICO 2030 EN ESPAÑA 233 PROTON THERAPY AND CANCER: CLINICAL HORIZON 2030 IN SPAIN Felipe Ángel Calvo Manuel; Antonio Gómez Caamaño; Carlos Ferrer Albiach; María del Carmen Rubio Rodríguez; Antonio José Conde Moreno; Jordi Giralte López de Sagredo; Javier Serrano Andreu; Javier Aristu Mendióroz.	233
LA GERIATRÍA EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA: CIEN AÑOS DE ENCUENTROS POCO 252 CONOCIDOS Y NADA VALORADOS GERIATRICS IN THE ROYAL NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF SPAIN: ONE HUNDRED YEARS OF LITTLE-KNOWN AND UNVALUED MEETINGS José Manuel Ribera Casado.	252
OLA DE CALOR Y MUERTE CARDIOVASCULAR EN JULIO 2022 259 HEAT WAVE AND CARDIOVASCULAR DEATH IN JULY 2022 José Ramón de Berrazueta Fernández.	259
INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE: DE LA ANATOMÍA A LA FUNCIÓN 264 TRICUSPID INSUFFICIENCY: FROM ANATOMY TO FUNCTION José Luis Zamorano Gómez.	264
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS EN UN LABORATORIO ACADÉMICO 270 DRUG DISCOVERY IN AN ACADEMIC LABORATORY Adrián Velázquez-Campoy.	270
DEPÓSITOS DE HIERRO EN LA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA Y METABÓLICA 277 IRON DEPOSITS IN ALCOHOLIC AND METABOLIC LIVER DISEASE David Martí-Aguado; Luis Martí-Bonmatí.	277
REVISITANDO EL BINOMIO DAPTOMICINA Y ENTEROCOCOS: IMPACTO ECOLÓGICO EN UN HOSPITAL DEL SUDESTE 284 ESPAÑOL DE UN ANTIBIÓTICO DE ÚLTIMO RECURSO CLÍNICO REVISITING THE BINOMIAL DAPTOMYCIN AND ENTEROCOCCI: ECOLOGICAL IMPACT IN A HOSPITAL IN SOUTHEASTERN SPAIN OF AN ANTIBIOTIC OF LAST CLINICAL RESOURCE José Andrés Fernández-Alonso; Irene Pedrosa-Corral; Ana Franco-Acosta; Manuela Expósito-Ruiz; Pilar Aznarte-Padial; José María Navarro-Marí; José Gutiérrez-Fernández.	284
NERVIO MASETÉRICO VS NERVO HIPOGLOSO: ELECCIÓN DEL NERVO DONANTE EN REANIMACIÓN DE PARÁLISIS 298 FACIAL DE CORTA EVOLUCIÓN MASSETERIC NERVE VS. HYPOGLOSSAL NERVE: CHOICE OF DONOR NERVE IN THE REANIMATION OF SHORT-TERM FACIAL PALSYP Ángel Henares; Miriam Vicente-Ruiz; Bernardo Hontanilla.	298
ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER ASOCIADA CON MIELOFIBROSIS SECUNDARIA TRATADA PREVIAMENTE CON 305 RUXOLITINIB ERDHEIM-CHESTER DISEASE ASSOCIATED WITH SECONDARY MYELOFIBROSIS PREVIOUSLY TREATED WITH RUXOLITINIB José María Aspa Cilleruelo; Lucía Castilla García; Montserrat López Rubio; Yolanda Castro Álvarez; Elena Magro Mazo.	305
LOS ACADÉMICOS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA. TOMO I. SIGLO XVIII 309 AUTOR: JAVIER SANZ SERRULLA José Antonio Rodríguez Montes.	309
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA 311	311

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

EDITORIAL

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO PRECOZ

ADVANCES IN THE TREATMENT OF EARLY TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Miguel Martín¹

1. Catedrático de Medicina. Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) supone aproximadamente el 15-17% de todos los cánceres de mama y se da usualmente en mujeres más jóvenes que los otros cánceres de mama, siendo más frecuente en mujeres afroamericanas que caucásicas (1). El CMTN se define por la ausencia en sus células de receptores de estrógenos y progesterógenos y la inexistencia de amplificación del oncogén HER2.

Con una definición por ausencia de biomarcadores, es fácil entender que el CMTN sea una enfermedad miscelánea. El CMTN incluye tumores muy diferentes desde el punto de vista morfológico y con distinto índice de proliferación (carcinomas ductales infiltrantes, carcinomas metaplásicos, carcinomas medulares, carcinomas apocrinos, carcinomas adenoides quísticos y otros) (2). Lo mismo ocurre con su clasificación genómica (basada en la expresión de mRNA): los CMTN pueden ser cánceres basales (la gran mayoría), enriquecidos en HER2 e incluso luminales dentro de la clasificación de subtipos intrínsecos de Perou et al. (3) Otra clasificación genómica, de Lehmann y colaboradores, clasifica los tumores triple negativos en 4 subtipos (basal-like 1, basal-like 2, mesenquimal y LAR -rico en expresión de receptores de andrógenos (4).

No obstante, cerca del 75% de los CMTN corresponden a cáncer basales, de elevada fracción de crecimiento (Ki67 superior al 60) y alto grado histológico. Pese a ser una enfermedad generada en el epitelio mamario, el CMTN basal no se parece en absoluto desde el punto de vista genómico al resto de los tipos de cáncer de mama, siendo más similar genómicamente al carcinoma epidermoide de pulmón, o al cáncer seroso de ovario de alto grado (5).

El CMTN precoz tiene el peor pronóstico entre los diferentes tipos de cáncer de mama precoz, y tiene más tendencia que otros tipos de cáncer de mama a recaer en el pulmón y en el cerebro (1).

La ausencia de dianas potencialmente tratables con fármacos ha convertido a la quimioterapia en el tratamiento médico esencial del CMTN precoz, junto con los tratamientos locales (cirugía y radioterapia). Afortunadamente, debido a que la mayoría de los tumores son altamente prolifera-

tivos, el CMTN es muy sensible a la quimioterapia. Con la excepción de los estadios muy precoces, la recomendación actual de las guías internacionales es el uso de pautas de poliquimioterapia administradas antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante, QTNA). La razón para esta inversión de la usual secuencia terapéutica en cáncer de mama precoz (cirugía seguida de tratamiento médico sistémico) es triple. Por un lado, la mayoría de los CMTN precoces tienen una elevada fracción de crecimiento celular, por lo que cuanto antes se administre el tratamiento médico mayores serán las posibilidades de erradicar las potenciales micrometástasis. Además, la QTNA se comporta como un test in vivo de la actividad antitumoral de la quimioterapia administrada: cuando se evidencia en la cirugía una desaparición completa del tumor en mama y axila, lo que ocurre en el 40-50% de los casos, el pronóstico es excelente, mientras que si queda enfermedad residual hay un notable riesgo de recurrencia (6). Finalmente, el uso prequirúrgico de quimioterapia permite, en caso de enfermedad residual, tras ella, una segunda oportunidad terapéutica, con fármacos sin resistencia cruzada con los previamente administrados.

Tradicionalmente, los regímenes quimioterápicos utilizados en CMTN no se diferenciaban de los utilizados en otros tumores de mama (combinaciones de antraciclinas y taxanos). Ello resulta sorprendente si tenemos en cuenta las grandes diferencias genómicas entre los CMTN y los restantes subtipos de cáncer de mama. En todo caso, dichos regímenes eran capaces de producir respuestas completas patológicas en mama y axila en el 35-40% de las pacientes. Más recientemente, ha quedado demostrado que la adición de carboplatino a los regímenes tradicionales aumenta la tasa de respuestas completas patológicas (hasta 50-55%) y la supervivencia de las enfermas (7). Existe asimismo cierta polémica sobre el interés terapéutico de las antraciclinas (en términos de balance beneficio/riesgo) en el CMTN. De hecho, una combinación de docetaxel y carboplatino ha mostrado una actividad similar a la combinación de antraciclinas, taxanos y carboplatino (8). Con independencia del régimen elegido, las enfermas con tumores basales tienen una tasa de respuesta superior a los no basales (9). En enfermas con CMTN y enfermedad residual tras QTNA, la

Autor para la correspondencia

Miguel Martín

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

adición de capecitabina (un fármaco sin resistencia cruzada completa con antraciclinas y taxanos) reduce la tasa de recaídas (10), actuando como segunda oportunidad terapéutica de acuerdo con el concepto anteriormente expresado.

Un subgrupo de pacientes con CMTN (próximo al 15%) presenta mutaciones germinales en el gen BRCA-1 (y en ocasiones en el gen BRCA-2). Las pacientes con CMTN precoz de alto riesgo y mutaciones germinales en BRCA 1-2 se benefician de añadir al tratamiento estándar un año de terapia con el inhibidor oral de PARP-1 olaparib (11).

El avance más reciente en el campo del tratamiento médico del CMTN precoz viene de la mano de la inmunoterapia. El CMTN es el tumor de mama con mayor carga mutacional, que se relaciona con la presencia de neoantígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es asimismo el tumor de mama que presenta mayor infiltración por linfocitos (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*), siendo éstos un factor predictivo de respuesta al tratamiento (a mayor densidad de TILs, mayor porcentaje de respuestas patológicas). El tumor tiene, sin embargo, la habilidad de inhibir el sistema inmune de la paciente, por lo que se ha ensayado en estos tumores, la adición de fármacos que reversionen esta inhibición, como el pembrolizumab, a la quimioterapia. El estudio Keynote 522 (12) comparó una quimioterapia con antraciclinas, taxanos y carboplatino con la misma quimioterapia más pembrolizumab administrados como terapia prequirúrgica del CMTN. La adición de pembrolizumab mejoró significativamente no solo la tasa de respuestas completas patológicas en la cirugía, sino también la supervivencia libre de eventos.

En síntesis, estamos asistiendo a grandes avances en el tratamiento del CMTN precoz, aunque aún queda camino por recorrer hasta lograr el objetivo final: la tasa de recaída cero.

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. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012; 118:5463-5472.
2. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database análisis. *Eur J Cancer*. 2018; 98:48-58.

3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747-752.
4. Lehmann BD, Jovanovifá B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0157368.
5. Prat, A., Adamo, B., Fan C, et al. Genomic analyses across six cancer types identify basal-like breast cancer as a unique molecular entity. *Scientific Reports*. 2013; 3: 3544.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384:164-172.
7. Pathak N, Sharma A, Elavarasi E et al. Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *The Breast*. 2022; 64: 7-18.
8. Sharma P, Kimler B, O'Dea A et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res*. 2021; 27:975-982.
9. Echavarria I, López-Tarruella S, Picornell A, et al. Pathological Response in a Triple-Negative Breast Cancer Cohort Treated with Neoadjuvant Carboplatin and Docetaxel According to Lehmann's Refined Classification. *Clin Cancer Res*. 2021; 27:975-982.
10. Masuda N, Lee S, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376:2147-2159.
11. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33: 1250-1268.
12. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386:556-567.

Si desea citar nuestro artículo:

Martín M. Avances en el tratamiento del cancer de mama triple negativo precoz. *An RANM*. 2023;140(03): 231-232. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.ed01

REVISIÓN

PROTONTERAPIA Y CÁNCER: HORIZONTE CLÍNICO 2030 EN ESPAÑA

PROTON THERAPY AND CANCER: CLINICAL HORIZON 2030 IN SPAIN

Felipe Ángel Calvo Manuel¹; Antonio Gómez Caamaño²; Carlos Ferrer Albiach³; María del Carmen Rubio Rodríguez⁴; Antonio José Conde Moreno⁵; Jordi Giralt López de Sagredo⁶; Javier Serrano Andreu⁷; Javier Aristu Mendióroz⁸.

1. Catedrático – Director del Departamento de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra. Director Científico de la Unidad de Protonterapia del Cancer Center de la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Grupo de trabajo de Protonterapia de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.
2. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).
3. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Coordinador del Área de Oncología. Expresidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)
4. Jefa de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro (Madrid). Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC). Presidenta Electa de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).
5. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. Grupo de Trabajo de Protonterapia de la SEOR.
6. Jefe de Servicio del Departamento de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. Grupo de Trabajo de Protonterapia de la SEOR.
7. Presidente electo de la SEOR. Departamento de Oncología Radioterápica. Unidad de Protonterapia del Cancer.
8. Consultor del Departamento de Oncología Radioterápica. Director Clínico de la Unidad de Protonterapia del Cancer Center de la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Campus Madrid.

Palabras clave:

Protonterapia;
Radioterapia;
Tratamiento del
cáncer;
Terapia por iones;
Tecnología de
radiación con
partículas.

Keywords:

Proton therapy;
Radiotherapy;
Cancer treatment;
Ion therapy;
Technology of
particle therapy.

Resumen

La protonterapia es una técnica de radioterapia oncológica con haz externo que aporta una exactitud y precisión dosimétrica extrema, minimizando la exposición a radiación ionizante dispersa e innecesaria para los tejidos normales no afectados por cáncer. Esta tecnología requiere inversiones de alto coste, pero su ritmo de implantación es exponencial en los últimos 15 años. En 2023 tiene una carta de presentación competitiva en el entorno sanitario internacional: más de 128 centros activos (46 en EE.UU). La progresión de la actividad clínica en protonterapia identifica la siguiente secuencia: más de 55.000 pacientes tratados hasta 2006, más de 75.000 en 2010, más de 100.000 en 2014 y 312.000 en mayo 2023. Están registrados adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación (entre ellos los 10 centros previstos en el Sistema Nacional de Salud). Se han revisado las evidencias clínicas más robustas publicadas a partir de 2010. En estudios evaluados con más de 30.000 pacientes, se observan resultados maduros, reproducibles entre instituciones expertas donde el beneficio dosimétrico permite establecer niveles de beneficio clínico en el contexto del dinamismo del tratamiento multimodal del cáncer. El horizonte clínico en los próximos años se construirá con la evidencia en desarrollo. La base de registro de estudios clínicos más acreditada internacionalmente (*clinicaltrials.gov*) contiene información sobre 484 estudios clínicos con protonterapia. El horizonte clínico 2030 de la protonterapia en España, participa del impulso internacional de la última década, pero en un contexto excepcional de disponibilidad del recurso por la donación al SNS, de 10 unidades de protonterapia por la Fundación Amancio Ortega. Esta acción singular y admirable de patrocinio, permitirá avanzar mediante esta disponibilidad tecnológica en la cabecera del paciente. La Sociedad Española de Oncología Radioterápica tiene el compromiso de favorecer el acceso a protonterapia de los pacientes candidatos a un beneficio clínico significativo.

Abstract

Proton therapy is the external beam irradiation technique that, by providing extreme dosimetric accuracy, minimises exposure to unnecessary disperse ionising radiation effects to normal, non-cancerous tissues. This technology requires high-cost investments, but its rate of implementation has been exponential over the last 15 years. In 2023, proton therapy will have a competitive business portfolio in the international healthcare environment: more than 128 active centres (46 in the USA). The progression of clinical activity in proton therapy identifies the following sequence: more than 55,000 patients treated until 2006, more than 75,000 in 2010, more than 100,000 in 2014 and 312,000 in May 2023. In addition, 38 proton therapy centres under construction and 29 in planning (including the next 10 planned in the National Health System, SNS) are registered. The most robust clinical evidence published since 2010 has been reviewed. Among the studies evaluated (>30,000 patients analysed), mature results are observed, reproducible among expert institutions, where the dosimetric benefit allows establishing levels of clinical benefit in the context of the dynamism of multimodal cancer treatment. The 2030 clinical horizon of proton therapy in Spain, will be aligned to the international impulse of the last two decades, but in an exceptional context of availability of the technological resource due to the recent donation to the SNS of 10 proton therapy units by the Amancio Ortega Foundation. This singular (admirable) action of sponsorship does impulse the promotion of health in the Spanish population and will allow extreme technological availability, literally at the patient's bedside. The Spanish Society of Radiation Oncology has the compromise to impulse research, development, and innovation at the service of the patients and society.

INTRODUCCIÓN

Protonterapia y cáncer: antecedentes en la Real Academia Nacional de Medicina de España

La protonterapia como componente terapéutico oncológico fue revisada en la RANME en 2016 (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En el contexto temporal de aquella sesión ordinaria no existía ninguna previsión de incorporar al sistema sanitario asistencial español esta tecnología. En el mes de noviembre de 2023 (fecha prevista para una nueva sesión ordinaria revisando la evidencia y proyectando un horizonte de crecimiento muy rápido en España), se habrán tratado más de 1.000 enfermos en los dos centros de protonterapia implantados en Madrid. Los argumentos utilizados en 2016 mantienen validez en el momento actual, pero la dinámica de cambio asistencial oncológico multidisciplinar impone actualizar las tendencias de uso y los criterios de eficiencia emergentes.

La aportación clínica de la protonterapia en la era de la medicina de precisión se apoya en: interdisciplinariedad multiespecialista e individualización sobre la expresión molecular del tejido tumoral. La tendencia actual permite aventurar que probablemente cada paciente tiene su tumor y cada componente tumoral dentro del mismo paciente (metástasis, tumor primario, recurrencias) tiene su propia biología de curación y de progresión, adaptada de forma individual a cada huésped.

SÍNTESIS

1. Horizonte 2030: la transición tecnológica del haz de protones

La radioterapia del cáncer contribuye en la actualidad a la curación de 1 de cada 2 pacientes que la necesitan, es eficiente en 2 de cada 3 pacientes en la paliación de sus síntomas y globalmente es un recurso asistencial decisivo para atender el proceso oncológico en 3 de cada 4 pacientes diagnosticados de cáncer. La estimación para 2020 y 2025 en el sistema sanitario de los Estados Unidos de América y la Unión Europea calcula un incremento global del 25% en sus indicaciones en el conjunto de las enfermedades oncológicas.

Los protones son partículas cargadas positivas con una masa determinada ($1,67 \times 10^{-27}$ kg) que propagan su energía por corpúsculos que viajan a través de la materia. Al interactuar con el medio ceden energía de diferentes maneras. Se postula que los protones tienen una mayor Transferencia Lineal de Energía (LET, por sus siglas en inglés) con alta densidad de efecto biológico en su trayectoria y por ello, alto poder tumoricida en situaciones clínicas de hipoxia celular o radio-resistencia intrínseca a la irradiación con fotones o electrones. La experiencia clínica demuestra efectos diferenciales específicamente descritos en pacientes supervivientes con tumores del sistema nervioso central (mejor estudiados en los cambios radiológicos en la región del tronco cerebral), que permiten el estudio predictivo de regiones

anatómicas con radiobiología diferencial en su LET-sensibilidad.

El pico de Bragg representa el comportamiento característico del haz de protones en su interacción con la materia: es el espacio de máximo depósito de energía y área de máximo efecto terapéutico. Para lograr rentabilidad clínica debe coincidir la región con la profundidad a la que se encuentra el tumor o volumen diana radioterápico (*target*).

El sistema de “barrido activo” permite una distribución dosimétrica de gran conformación. La radioterapia de intensidad modulada con protones (IMPT) se genera al utilizar varias incidencias confluentes, con el fin de lograr conformaciones óptimas en la distribución de dosis en relación con el tumor, mediante una planificación dosimétrica inversa. Esta tecnología se considera el estándar asistencial en el momento actual.

La irradiación de tejidos normales (dosis bajas o intermedias de irradiación en tejidos normales) es un objetivo que debe evitarse en el progreso radioterápico, su efecto biológico está insuficientemente estudiado y es una variable radiobiológica que debe erradicarse, por innecesaria (1). La radioterapia exacto-precisa permite explorar la radiobiología del hipofraccionamiento, la radiobiología del depósito heterogéneo de la dosis en un volumen blanco (adaptados a componentes bio-heterogéneos) y la radiobiología de la interacción de fármacos inmunomoduladores.

En la transición tecnológica más avanzada del haz de protones está la administración en modo FLASH (tasa de dosis altísima, 30 Gy por debajo del segundo de administración), los haces de muy pequeñas dimensiones (*minibeams*) y administrados en forma de retícula y la arcoterapia (2).

2. El dilema asistencial: beneficio dosimétrico versus beneficio clínico

El beneficio clínico tiene escalas de evaluación en el contexto de uso de fármacos y especialmente en su proceso de aprobación, mayoritariamente en programas terapéuticos sin intención curativa. La tecnología diagnóstica y terapéutica tiene carencias metodológicas para aplicar las escalas de impacto asistencial utilizadas en parámetros farmacológicos, ya que deben evaluar la magnitud de la inversión inicial y sus componentes de gasto y consumo en la práctica diaria. Existen diversos modelos tecnológicos y estructurales disponibles para el tratamiento de cáncer con protonterapia en pacientes oncológicos. Se identifica una progresión exponencial de estas instalaciones a partir del año 2000. Al margen de las actualizaciones tecnológicas posibles, la protonterapia en 2023 tiene una carta de presentación competitiva en el entorno sanitario internacional: más de 128 Centros activos (46 en EE.UU.). La progresión de la actividad clínica en protonterapia identifica

la siguiente secuencia: más de 55.000 pacientes tratados hasta 2006, más de 75.000 en 2010, más de 100.000 en 2014 y 312.000 en mayo 2023. Se describen adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación, entre ellos están los 11 próximos previstos en el sistema público de salud español. La evidencia en protonterapia se construye mediante el acceso a esta tecnología de pacientes y el registro de los elementos de beneficio clínico y tienen un contexto de seguimiento a largo plazo: solo la toxicidad aguda es registrable precozmente, mientras que la toxicidad crónica, el control local y la supervivencia requieren seguimientos a largo plazo. La métrica del beneficio clínico medido como calidad de vida en protonterapia en pacientes oncológicos es emergente.

En la práctica clínica común y actualizada existen elementos de confusión intrínsecos para interpretar beneficio clínico y coste-eficacia. Se ha introducido el concepto “**costicidad**” como el coste de la toxicidad inducida y su soporte hospitalario y farmacológico. Los datos clínicos más recientes comunicados en pacientes tratados con protonterapia confirman una mejoría significativa en la tolerancia a la radioquimioterapia radical en diversos cánceres humanos. En la Universidad de Pennsylvania (estudio con 1.483 pacientes, periodo 2011-2016) han comprobado que en esquemas terapéuticos de alta toxicidad multimodal (radioquimioterapia intensiva en cáncer localmente avanzado de diferentes orígenes y localizaciones anatómicas) la incidencia de toxicidad grave (grado 3 o superior) fue significativamente inferior en la cohorte de pacientes tratados con protonterapia (10%) respecto a los tratados con fototerapia (28%), con menor empeoramiento del estado general y menor incidencia de hospitalizaciones no previstas (3). Es importante reflexionar que detrás de *costicidad*, en términos de gestión económica, hay costes que no se sustancian económicamente: hay sufrimiento, discapacidad, compromiso de la calidad de vida e impacto sociolaboral.

3. Criterios de elección de categorías oncológicas candidatas a protonterapia

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website, 2017) definen dos categorías (*medical necessity* y *evidence development*) en términos de recomendación para cobertura de financiación asistencial. No existe un criterio equivalente en la Unión Europea propuesto por la ESTRO (**European Society of Radiation Oncology**). El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR 2023) está desarrollando una actualización de sus recomendaciones basadas en la dinámica de la evidencia publicada: se agruparán las indicaciones clínicas de uso asistencial de protonterapia en “recomendada”, “recomendable” y “en desarrollo”.

Los resultados clínicos basados en tratamientos emergentes necesitan un tiempo de maduración y una metodología de comparación que permita definir las indicaciones de más valor en el contexto de la radioterapia exacto-precisa disponible actualmente. Existen resultados maduros favorables a uso de protonterapia en indicaciones extremas de cáncer radio-resistente, de evolución indolente, pero de naturaleza muy infiltrativa y lesiones extensas y en pacientes con necesidad de re-irradiaciones por oligorecurrencias intensamente sintomáticas.

Desde el punto de vista metodológico la protonterapia del cáncer puede estudiarse en los resultados obtenidos en las tres indicaciones clásicas para evaluar tecnología radioterapia:

- **Indicación estándar/convencional:** mejor tratamiento disponible.
- **Indicaciones potenciales:** mejor índice terapéutico.
- **Indicaciones basadas en modelos:** mejoría de la eficiencia clínica.

Se describen a continuación los datos obtenidos de una revisión bibliográfica selectiva, favoreciendo el análisis de resultados en indicaciones consolidadas descritos en las publicaciones más actualizadas e influyentes disponibles y los datos comparativos con otras tecnologías de radioterapia obtenidos en revisiones sistemáticas, preferentemente, en el periodo 2015-2023. La evidencia clínica disponible en el periodo anterior a 2015 fue comunicada en la Real Academia Nacional de Medicina de España y publicada en Anales (Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

3.1. Modelos de cáncer con evidencia clínica consolidada: categorías de recomendación como “*mejor opción radioterápica / necesidad médica*” de la American Society of Radiation Oncology (ASTRO)

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website 2017) en la categoría *medical necessity* incluyen: todos los tumores pediátricos, tumores benignos y malignos del sistema nervioso central, tumores de la base del cráneo, tumores de la medula espinal, cáncer avanzado de cabeza y cuello, sarcomas retroperitoneales, hepatocarcinoma, tumores orbitarios y oculares, re-irradiaciones y necesidad de radioterapia en pacientes con síndromes genéticos de alta sensibilidad a irradiación.

Protonterapia en cáncer pediátrico: práctica asistencial optimizada

Existe un criterio común en considerar la protonterapia como la mejor alternativa de radioterapia externa disponible para pacientes con cáncer en

edad pediátrica que necesite este componente terapéutico (**figura 1**). Se trata de extender el beneficio dosimétrico de la protonterapia a la minimización de efectos funcionales, la mejoría de la calidad de vida de los largos supervivientes y evitar el desarrollo de cáncer radio-inducido. La protección de la neurocognición ha sido revisada por extenso en la RANME en 2016 (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Es un efecto trasversal detectable tanto en irradiación focal como cráneo-espinal. La revisión sistemática más reciente se ha comunicado recientemente por un grupo liderado por investigadores españoles (4). Los datos analizados fueron generados en 10 estudios con 630 pacientes con edades entre 1y 20 años. Los pacientes que pertenecen a la cohorte de protonterapia obtuvieron puntuaciones superiores significativamente en los parámetros de neurocognición evaluados: inteligencia, comprensión verbal, índices de razonamiento, integración visual motora y memoria verbal. El riesgo de cáncer radioinducido en cohortes de pacientes tratados con protonterapia ha sido descrito en detalle previamente (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En los modelos dosimétricos estudiados el riesgo de cáncer radio-inducido era significativamente inferior en el escenario de protonterapia, hallazgo no cuestionado hasta el momento.

La revisión sistemática exhaustiva sobre protonterapia del cáncer pediátrico (5) analiza los datos disponibles en las 3 bases de datos bibliográficas más relevantes el periodo 2007 – 2015. En los 23 artículos seleccionados (aproximadamente 650 pacientes), no existen estudios aleatorizados, 2 eran comparativos y 20 retrospectivos. Identifica limitaciones metodológicas respecto a la comunicación de resultados en 15 variedades histológicas que incluyen subtipos de sarcomas y gliomas.

En cáncer pediátrico, los esfuerzos por promover el mejor proceso asistencial posible han llevado a una cultura de la protocolización que asegura estándares terapéuticos y una tendencia a la innovación en situaciones de cáncer grave, difícilmente curable. La radioterapia es un componente especialmente valorado en términos de contribuir al control del cáncer con mínimas secuelas tardías. Se ha evaluado el beneficio de referir pacientes a unidades de protonterapia. En 24 pacientes consecutivos del periodo 2010 – 2013 se observó que el tiempo medio para iniciar protonterapia fue de 5 semanas, la dosimetría de la irradiación cráneo-espinal disminuía significativamente la contribución de la irradiación a pulmones, corazón, tiroides, cólea y pituitaria en localizaciones cervicales o craneales.

Minimización del riesgo de cáncer radioinducido

En protonterapia la dosis integral recibida en cada tratamiento es menor e induce una disminución drástica del volumen de tejidos normales innecesariamente irradiados, beneficio preservador que

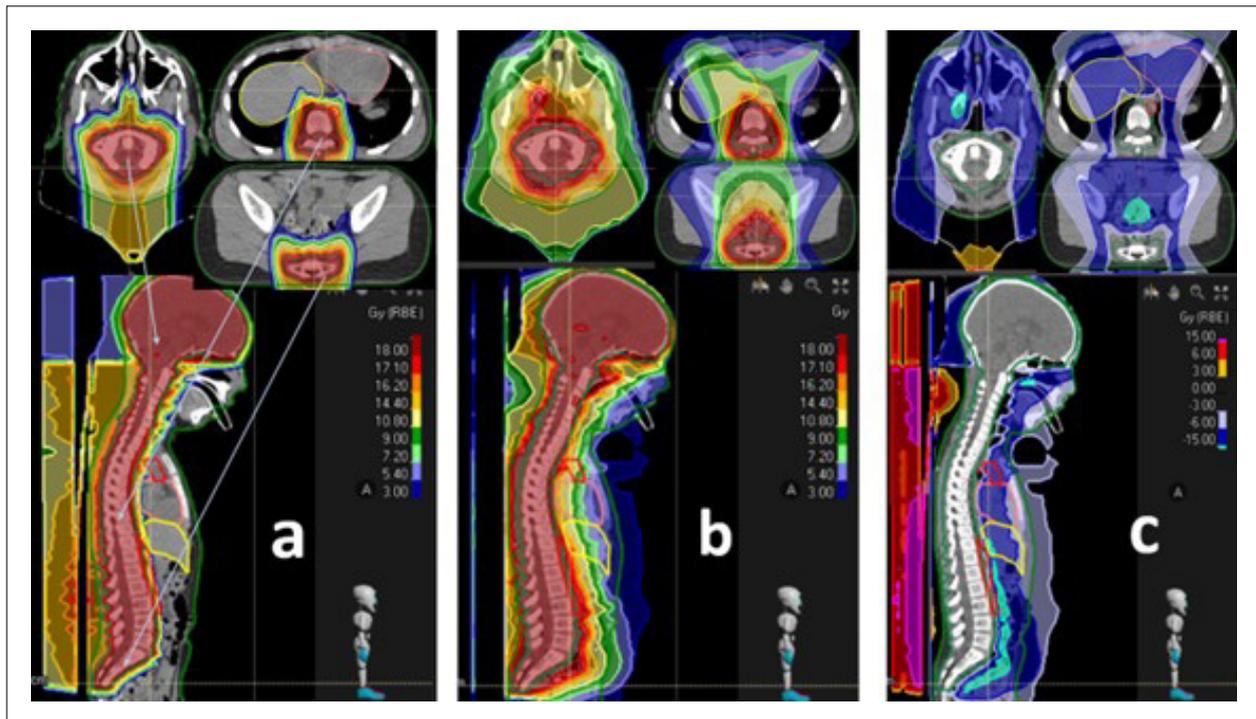


Figura 1. Comparación dosimétrica entre protonterapia y fotonterapia (técnica de VMAT) en irradiación craneoespinal. Se representan las distribuciones dosimétricas anatómicas mediante curvas de isodosis en los niveles de fosa posterior, tórax y abdomino-pélvico: a) protonterapia (la distribución dosimétrica se ajusta al espacio meníngeo) sin irradiación dispersa innecesaria; b) fotones VMAT (la distribución dosimétrica se ajusta al espacio meníngeo) con irradiación dispersa innecesaria significativa en estructuras como corazón, pulmones, hígado, mama, intestino, sangre circulante, ovarios, etc.; c) diferencial de dosis entre protonterapia y fotonterapia (representación gráfica del exceso de dosis innecesaria y su distribución anatómica).

es decisivo en la población oncológica pediátrica. Se han propuesto modelos predictivos para cuantificar la reducción de riesgo atribuible de desarrollar un segundo tumor. Esta información se ha discutido previamente en la RANME (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Los datos más recientes analizan 549 pacientes tratados con haces pasivos de protones y supervivientes más de 5 años. En el 11% de los pacientes se diagnosticó un segundo cáncer, con una incidencia acumulativa a los 10 años del 3,1%. Solo se identificó este evento en un paciente irradiado con más de 5 años y 5 pacientes tenían un síndrome de predisposición genética asociado. Todos los nuevos cánceres se desarrollaron en la región dosimétrica de alta dosis (6).

Reirradiación con protones

La reirradiación con protones es una técnica segura con resultados valorables. Los datos clínicos son difíciles de evaluar dado que siempre se tratan de series de pacientes con patología y sintomatología muy heterogénea e indicaciones individualizadas, elementos que limitan la generalización de resultados.

La radioterapia con protones ha sido utilizada en estos contextos con resultados favorables.

La Universidad de Pennsylvania ha comunicado un estudio prospectivo fase II que estudia la viabilidad de reirradiación de tumores esofágicos, en cuanto a viabilidad del plan radioterápico y efectos secundarios agudos, con resultados favorables. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La reirradiación en el tejido del sistema nervioso central tiene como particularidad la presencia de estructuras adyacentes muy radiosensibles (tronco del encéfalo, vía óptica, médula espinal, hipocampos, etc.) cuyos efectos secundarios pueden resultar fatales. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). Los resultados sugieren que la reirradiación con protones añade supervivencia (con riesgo de toxicidad tardía) a pacientes seleccionados previamente resistentes a protonterapia en cohortes seleccionadas de pacientes recurrentes con cáncer de cabeza y cuello y sistema nervioso central (7).

Melanoma uveal

El melanoma es el tumor intraocular más frecuente en adultos (2.200 casos por año en EE.UU). El

tratamiento con protones permite administrar altas dosis de radiación, con márgenes muy estrechos y disminuir el riesgo de efectos secundarios.

Es factible tratar tumores voluminosos (hasta 24mm) sin necesidad de utilizar técnicas invasivas. Los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis del grupo de la Clínica Mayo en cuanto a recurrencia local (OR, 0.22, 95% CI, 0.21-0.23) muestran mejoría significativa para la protonterapia con tasas de enucleación y mortalidad comparables con la braquiterapia. En cuanto a la toxicidad, se demuestra una disminución significativa de la retinopatía post-rádica, así como en la aparición de cataratas radio-inducidas.

El grupo de investigación de tecnologías emergentes de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) (8) en su informe publicado en 2012 sobre protonterapia incluye el melanoma uveal como patología que se beneficia clínicamente de su uso, sobre todo los tumores más voluminosos.

Cordomas y condrosarcomas

El tratamiento con radioterapia es imprescindible para conseguir tasas de control local aceptables. Su localización más frecuente en la base del cráneo y representa un reto terapéutico por la proximidad a estructuras vasculonerviosas de la zona que son dosis-limitantes. La radioterapia con protones consigue escalar a dosis por encima de los 70 Gy con aceptable toxicidad para los órganos de riesgo y obtiene unas tasas de control local de la enfermedad excelente. Se considera que se ha alterado la historia natural de esta enfermedad con un control local a los cinco años del 69% en cordomas y del 80% en condrosarcomas. Se han presentado en detalle datos sobre resultados de protonterapia en condrosarcomas (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La cohorte institucional norteamericana más numerosa de cordomas publicada describe 100 pacientes tratados ente 2010 y 2018 por el grupo cooperativo de New York (9). La dosis media de protonterapia fue de 74 Gy (RBE), 35% tratados con PBS y el 85% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. El control local y la supervivencia a 3 años fue de 94% y 83%, respectivamente. La toxicidad fue mínima (8 pacientes con eventos grado 2 o menores). La incidencia de necrosis en sistema nervioso central se observó en un paciente. Estos datos coinciden con la experiencia de la Clínica Mayo (10).

En 2023 han comunicado 147 pacientes con cordomas y condrosarcomas (mediana de seguimiento de 56 meses) tratados con iones de carbono (111, 66 Gy RBE) o protones (36, 74 Gy RBE) con cifras de control local a 5 años del 61% (protones) y 65% (carbono) y supervivencia global de 92% y 83%, respectivamente (11). La revisión sistemática de 7 publicaciones exclusivas de protonterapia, 6 instituciones, 478 pacientes, 92 condro-

sarcomas describe supervivientes a largo plazo (7 años) con control de enfermedad (68%) (12).

Carcinoma hepatocelular

En una revisión sistemática (13) con 73 estudios y un total de 5204 pacientes tratados, evidencia un aumento significativo de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años [RR 1,68, 95% CI 1.22-2.31; $p < 0.001$; RR 3.46, 95% CI: 1,72-3,51, $p < 0,001$; RR 25,9, 95% CI: 1,64-408,5, $p = 0.02$; respectivamente] en el grupo de protonterapia vs radioterapia convencional. Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio aleatorizado que compara embolización transarterial (TACE) con protonterapia (72 Gy en 15 fracciones) en pacientes seleccionados (con criterios de transplantabilidad). La supervivencia libre de progresión (no alcanzada vs 12 meses, $p = 0.002$), el control local ($p = 0,003$), la duración de la hospitalización (mediana de 24 vs 166 días) y el ahorro en el gasto postoperatorio (28%), fueron favorables al grupo tratado con protonterapia (14). Existe un consenso internacional sobre protonterapia en hepatocarcinoma generado por 22 expertos en cáncer hepático de 18 instituciones académicas.

Los escenarios clínicos que describen para uso preferencial de protones son: cirrosis mínima Child-Pugh-B; alta relación tumor/hígado; tumores de gran tamaño; poco volumen de hígado no afectado; alto número de tumores presentes; radioterapia previa (necesidad de reirradiación) (15).

Sarcomas retroperitoneales

ASTRO recomienda protonterapia como mejor opción dosimétrica posible en pacientes con masa abdominal presente y candidatos a tratamiento preoperatorio. Las ventajas dosimétricas han sido medidas en estudios comparativos fotones vs protones. En esquemas hipofraccionados (25 Gy en 5 fracciones) y estimados sobre imágenes clínicas de una cohorte de pacientes, la ventaja dosimétrica de IMPT vs IMRT fue significativa en las dosis medias al hígado, hueso y todas las estructuras genitourinarias y gastrointestinales evaluadas: intestino, riñones y hueso V5-V20; estómago V-15; hígado V-5. Las dosis máximas fueron inferiores en estómago, canal espinal y dosis corporal integral (16). Adicionalmente, en un estudio de fase I se ha comprobado que la IMPT permite una escalada de dosis muy significativa (63 Gy en 28 fracciones) sin toxicidad reconocible en el subvolumen de alto riesgo de márgenes positivos y recidiva postquirúrgica (margen de resección posterior abdominal), como técnica de sobreimpresión integrada.

En la práctica multidisciplinar de la Clínica Mayo se ha confirmado la factibilidad y resultados excelentes (toxicidad aguda y control local a 1 año)

en 20 pacientes consecutivos tratados con protonterapia preoperatoria y cirugía programada. Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon en sarcomas de grandes dimensiones (12 -35 cm).

3.2. Recomendaciones oncológicas con “evidencia en desarrollo” para protonterapia de la American Society of Radiation Oncology (ASTRO)

Las indicaciones de protonterapia validadas en la actualidad para cobertura sanitaria por la **American Society of Radiation Oncology** (ASTRO website 2017) en la categoría *evidence development*, promueven una práctica clínica preferencial abierta a indicaciones que muestren un beneficio dosimétrico documentable sobre su alternativa con fototerapia y que el paciente participe en un estudio clínico registrado. Es interesante señalar que no hay ninguna indicación inapropiada para el desarrollo de evidencia (se asume que siempre hay un margen de beneficio dosimétrico) y se agrupan en categorías de enfermedad oncológica abiertas, las posibles indicaciones candidatas a cobertura en financiación.

Se mencionan las siguientes entidades oncológicas:

- Cáncer de cabeza y cuello, <T4 y resecable.
- Carcinoma de próstata no metastásico.
- Cáncer de mama: irradiación loco-regional extensa o parcial de la mama.
- Tumores malignos del tórax incluyendo el cáncer de pulmón y esófago no metastásicos.
- Tumores malignos del abdomen incluyendo cáncer de páncreas, vía biliar y adrenales.
- Tumores malignos de la pelvis, incluyendo cáncer de recto, ano, vejiga y cérvix no metastásicos.

Cáncer de cabeza y cuello

En una revisión sistemática publicada en Lancet en 2014 en pacientes con cáncer de senos nasales y paranasales se comparan los resultados obtenidos en este tipo de tumores tratados con radioterapia convencional frente a radioterapia con partículas cargadas. La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de partículas cargadas (RR 1,27, 95% CI 1,01-1,6; p=0,037). Este dato está desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La práctica de realizar estudios comparativos dosimétricos para identificar el potencial beneficio clínico esperable puede ser mejorada utilizando instrumentos de preselección en la evaluación de

protones versus fotones: en una experiencia clínica de 141 pacientes en 70 (50%) los criterios de selección identificaban claramente la superioridad de protonterapia. En cáncer de orofaringe la comparativa entre protones IMPT (46 pacientes) y fotones VMAT (259 pacientes) como componente radioterápico ha sido evaluada retrospectivamente, con diferencias significativas en toxicidad aguda y necesidad de soporte (17). En el cáncer de nasofaringe la comparación de 4 estudios comparativos entre IMRT y protonterapia, han identificado resultados similares en parámetros oncológicos, pero diferencia significativamente inferiores en la necesidad de sondas de alimentación para soporte (22% vs 61% p.001) y de mucositis (G2 46% vs 70%, G3 11% vs 76%, P.0002) (18).

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia que más pacientes ha tratado la protonterapia (más de 3000 casos registrados en la literatura). Los resultados comparativos entre fotones y protones se han desarrollado, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577).

La experiencia más numerosa comparativa publicada (605 pacientes de alto riesgo), se basa en un registro multiinstitucional prospectivo de protonterapia: PBS 54%, mediana de dosis 79,2 Gy, 41% T2, Gleason 4 49%, mediana de PSA pretratamiento 9, mediana de IPSS 6, deprivación androgénica 63%, irradiación ganglionar 58%, mediana de seguimiento 22 meses. Describe toxicidad aguda grado 2: gastrointestinal (5%) y genitourinaria (21%). La disfunción eréctil fue de grado 2 (48%) y 3 (8%) (19).

En los últimos 5 años se publica evidencia sobre hipofraccionamiento extremo (279 pacientes, 36.25 GyE en 5 fracciones, IMPT), con excelentes resultados en control bioquímico a los 5 años en riesgo bajo, favorable e intermedio-alto riesgo: supervivencia libre de enfermedad de 96.9%, 91.7% y 83.5% respectivamente (20). El estudio aleatorizado de la Clínica Mayo comparando hipofraccionamiento extremo de 38 Gy en 5 fracciones (49 pacientes) con 79.2 Gy (44 833 pacientes), la tolerancia aguda (evaluación cada 3 meses durante el primer año) no mostró diferencias significativas entre función urinaria, sexual e intestinal. No se observaron eventos grado 3. El índice asociado de eventos en el estudio de la asociación americana de urología AUA fue diferente a los 12 meses (8 vs 5 pacientes)(21). Existen estudios aleatorizados en marcha con reclutamiento multiinstitucional. El proyecto del grupo danés PROstate PROTON Trial 1 ([NCT05350475](#)), compara fotones y protones en alto riesgo con necesidad de irradiación pélvica. El grupo de la Universidad de Florida ha registrado el estudio Prospective Comparative Study of Outcomes with Proton and Photon Radiation in Prostate Cancer (COMPARE; [NCT03561220](#)) que pretende reclutar 1,500 pacientes por brazo. Finalmente, con el liderazgo del grupo de Massachussets General Hospital se ha registrado el estudio multiinstitu-

cional norteamericano Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL NCT01617161) con objetivos adicionales de estudiar elementos de calidad de vida y coste-eficiencia entre modalidades tecnológicas.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago localizado sorprende como la enfermedad mejor estudiada en experiencias de grupos expertos (singularmente el MD Anderson) y con mejor calidad de evidencia publicada, siempre con factores favorables al uso de protonterapia.

Es la primera enfermedad oncológica en la que un grupo cooperativo (NRG Oncology) publica resultados de un estudio aleatorizado (NRG-GI006) en una enfermedad que requiere radio-quimioterapia intensiva y opcionalmente cirugía programada (22). Los resultados describen que 145 pacientes aleatorizados y 107 evaluados. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. Se realizaron 51 esofagectomías (30 tratados con IMRT, 21 con protonterapia, el 80% de éstos se trataron con haces pasivos de protonterapia). La tasa total de toxicidad (evaluada en 11 efectos adversos analizados prospectivamente) fue 2,3 veces superior en pacientes tratados con IMRT y las complicaciones postoperatorias registradas fue 7,6 veces superior en pacientes tratados con IMRT. Estos datos condicionaron suspender el reclutamiento de pacientes precozmente. Los datos de supervivencia global (44%) y libre de enfermedad (50%) a 3 años fueron similares entre grupos. Se concluye la protonterapia reduce significativamente la toxicidad aguda grave, dato no registrado con esta contundencia previamente.

En la práctica clínica debe considerarse esta opción para pacientes frágiles con oportunidad de tratamiento radical. Las experiencias expertas en análisis retrospectivos han comunicado impacto en la supervivencia favorable a radio-quimioterapia con protones comparada con fotones en pacientes tratados sin cirugía. En la experiencia del MD Anderson Cancer Center (23) en el periodo 2007 a 2014 se trataron 343 pacientes (132 protonterapia; 211 IMRT) observando mejoría significativa a favor de protonterapia en supervivencia global ($p = 0.011$), libre de progresión ($p=0.001$), libre de metástasis a distancia ($p=0.031$) y marginal en el control loco-regional de la enfermedad ($p=0.075$); favorable en el análisis multivariante $p= 0.041$). El subgrupo de pacientes estadio III se beneficiaba especialmente de protonterapia en los parámetros de control oncológico a 5 años: supervivencia global (34,6 vs 25.0%, $p=0.038$) y libre de enfermedad (33.5 vs 13.2%, $p=0.005$).

El modelo de cáncer de esófago localizado ha sido de especial valor para identificar la contribución clínica de la protonterapia en la minimización de dos formas de toxicidad con impacto en la supervivencia: la linfopenia extrema por irradiación de sangre circulante y la toxicidad cardiaca grave (inducida con dosis bajas o intermedia en el uso de fotones). La predicción de linfopenia grado 4 mediante un nomograma fue validada en 860

pacientes tratados con protones o fotones como componente radioterápico (37% desarrollaron linfopenia grado 4). En tratamiento trimodal, la toxicidad cardiaca ha sido analizada en una cohorte de 465 pacientes consecutivos (94% adenocarcinomas, 96% estadios II-III, 60% con factores de riesgo cardiovascular) tratados con radioterapia conformada tridimensional (38%), IMRT (41%) o protones (20%). La dosis cardiaca V30 Gy se asoció a incremento de efectos adversos en análisis multivariante. El riesgo de toxicidad cardiaca fue de 5%, 10% y 15% cuando la dosis cardiaca V30 Gy alcanzaba 14%, 20% y 30%, respectivamente. Cada incremento en 10% de dosis V30 Gy se correspondía con un incremento del riesgo relativo de toxicidad cardiaca del 24% (24). Finalmente, en 2023 se publica una revisión sistemática de 23 estudios (periodo 2000 - 2020) que confirma que tanto la toxicidad cardiaca (eventos graves grado 3, 0-13% en protones, 7-30% en fotones) como la incidencia de linfopenia severa son significativamente inferiores en los pacientes tratados con protonterapia. La supervivencia es superior en el grupo de protonterapia (estadísticamente significativa en 1 / 7 estudios) (25). La evidencia disponible en términos de protección de eventos cardiovasculares graves y linfopenia severa, con impacto en supervivencia y coste-eficiencia, debe promover considerar el cáncer de esófago, en el futuro inmediato, candidato a irradiación a la categoría de indicación recomendada, especialmente en pacientes frágiles (*medical necessity* de la ASTRO). El criterio de recomendación como mejor opción dosimétrica con impacto clínico ya demostrado y comunicado es compartido por los subcomités de cáncer torácico y gastro-intestinal de expertos de PTCOG.

Carcinoma no microcítico de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las causas más frecuentes de fallecimiento por cáncer en el mundo. La terapia con protones tiene un gran potencial en esta patología buscando un mejor índice terapéutico que la radioterapia convencional: se sigue identificando muerte tardía frecuente por causas no oncológicas. Los datos generados hasta 2015 han sido desarrollados, por extenso, en una publicación previa (Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXXXIII. Cuaderno segundo, páginas 545 a 577). En la enfermedad localmente avanzada, están comunicadas la factibilidad técnica, tolerancia y datos preliminares evolutivos favorables.

Actualmente está en marcha un ensayo clínico aleatorizado fase III (RTOG 1308) que compara, en pacientes con CNMP estadios II-III inoperables, radioterapia 3D con fotones versus radioterapia con protones (70 Gy) concurrente con quimioterapia. Sus resultados no estarán disponibles hasta 2024 (20 años después del inicio de reclutamiento, NTC01993810). Utilizando haces pasivos de protones se han descrito resultados favorables respecto a los datos históricos de fotones. La exposición cardiaca a irradiación fue significativamente inferior en pacientes tratados con protonterapia.

En 2023 se comunica la revisión sistemática más actualizada (septiembre 2022) sobre eficacia y seguridad en terapia con partículas para pacientes estadios II-III inoperables con cáncer de pulmón no microcítico (26). Se revisan 19 estudios que contienen 851 pacientes. Los datos a 5 años de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y control local son 41.3%, 25.3% y 61.5%, respectivamente. La incidencia de esofagitis grado 3-4, dermatitis y neumonitis fue del 2.6%, 2.6% y 3.4%, respectivamente. El análisis de subgrupos identificó la combinación con quimioterapia concurrente como el abordaje con supervivencia superior (67,3% a 2 años).

El tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico está en una nueva era de expectativas después de la publicación del ensayo PACIFIC (reforzado en su análisis más maduro). Sus resultados a 5 años (42.9% vivos y 33.1% libres de enfermedad en el grupo aleatorizado a recibir Durvalumab post-quimioirradiación) suponen el nuevo paradigma en el que debe integrarse el potencial de la protonterapia (27).

Cáncer de mama

La protonterapia en cáncer de mama es uno de los modelos más activos en el estudio de coste-eficiencia basado en resultados evolutivos a largo plazo. La heterogeneidad de situaciones en las que la protonterapia puede considerarse una alternativa optimizada sobre las técnicas de fotones (figura 2), ha impulsado un documento de

consenso entre los expertos del grupo de trabajo de PTCOG (Particle Therapy Cooperative Group) (28).

Los argumentos de recomendación de protonterapia en un contexto de indicación individualizada y con referencia al nivel de evidencia disponible son: minimizar el riesgo de cáncer de mama contralateral (pacientes < de 40 años, dosis < 1 Gy); reducción de la toxicidad cardiaca; inducción de segundos tumores; mejor delineación del target; explotar la heterogeneidad del target radiobiológicamente LET y RBE; replanificación adaptativa; beneficio dosimétrico post-reconstrucción sobre la mama contralateral y regiones ganglionares (mamaria interna); irradiación parcial de la mama; irradiación completa de la mama con anatomía compleja; cáncer de mama bilateral con irradiación ganglionar regional; minimización de la afectación de la movilidad del brazo; reirradiación; coste-eficiencia favorable.

Los estudios prospectivos con protonterapia en pacientes portadoras de cáncer de mama con datos maduros y uso de protonterapia IMPT están comunicados por el grupo de expertos de la Clínica Mayo. En indicación post-mastectomía se trataron 127 pacientes (73 con reconstrucciones, 65% con quimioterapia neoadyuvante): a 5 años el control loco-regional es de 98.4% y la supervivencia global del 87.9% (29). La irradiación hipofraccionada (40 Gy en 15 fracciones) aumenta el riesgo de complicaciones comparados con normofraccionamiento en pacientes reconstruidas: 5 de 14 reconstrucciones fallidas. El carcinoma

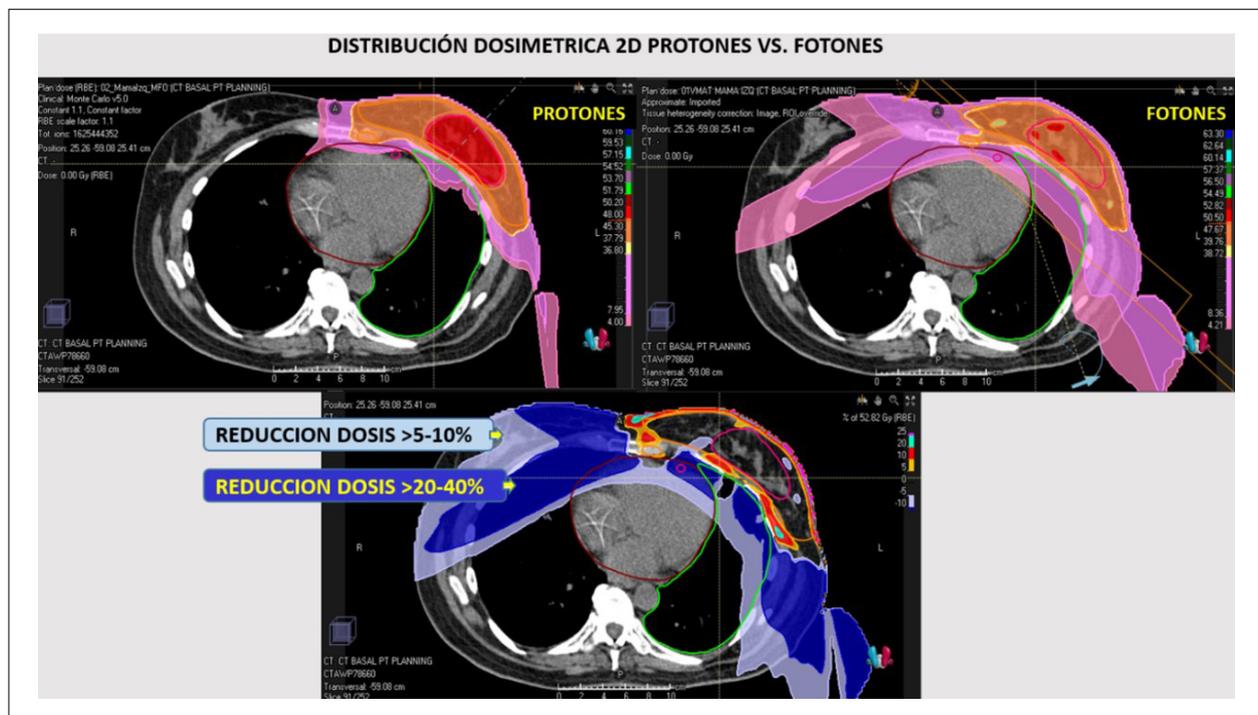


Figura 2. Representación 2D de la comparación en la distribución dosimétrica entre protonterapia y fototerapia (técnica VMAT) en irradiación post-tumorectomía por cáncer de mama loco-regional. visualización de la reducción de dosis resultante en tejidos normales adyacentes: corazón, pulmón, mama contralateral y pared torácica.

inflamatorio de mama ha sido tratado con IMPT por el mismo grupo de expertos y comunicados los resultados iniciales. Entre 2016 y 2020, 19 pacientes tratadas con IMPT adyuvante (50 Gy / 25 fracciones, 11 con *boost* integrado hasta 56.25 Gy, 11 necesitaron de replanificación a lo largo del tratamiento). A 2 años no se observan recidivas loco-regionales. Finalmente, los datos iniciales de la experiencia en técnica de irradiación parcial de la mama acelerada (21.9 Gy RBE en 3 fracciones diarias sobre volumen del lecho tumoral con 1 cm de margen) en 76 pacientes (periodo de tratamiento 2015-2017) confirma que la tolerancia es excelente (no toxicidades grado 2 observadas). La dosis mediana cardiaca, pulmón ipsilateral y dosis máxima en la piel fueron de 0 Gy, 0.1 Gy y 20.6 Gy, respectivamente (30).

Los estudios aleatorizados en marcha exploran primariamente beneficio en riesgo cardiovascular. El ensayo RadComp (NCT02603341) pretende aleatorizar 1,278 pacientes de forma pragmática y multiinstitucional a recibir radioterapia con fotones (45-50.4 Gy sin sobreimpresión en lecho quirúrgico) o protones (mismos requisitos) con objetivos primarios centrados en eventos cardiovasculares mayores. El estudio propuesto por el grupo danés DBCG está basado en la canalización a protonterapia de las pacientes con una dosis mediana cardiaca > 4 Gy, pulmón V17/V20 Gy > 37%.

El estudio aleatorizado fase II de la Clínica Mayo (NCT02783690) ha comparado, en pacientes mastectomizadas (protésicas o no) tratadas con protonterapia, fraccionamiento convencional e hipofraccionamiento moderado (15 fracciones). La cohorte estudiada fue de 88 pacientes. A los 24 meses de seguimiento las complicaciones definidas en el protocolo de estudio fueron observadas en 15% y 20% (grupos convencional e hipofraccionado, respectivamente). Todas las complicaciones se observaron en pacientes con expansor o reconstrucción inmediata y en el grupo de hipofraccionamiento dominó la complicación asociada a infección (31).

Tumores malignos del abdomen incluyendo cáncer de páncreas, vía biliar y adrenales.

El cáncer de páncreas es un reto terapéutico en transición. En la experiencia de la Clínica Mayo con 157 pacientes registrados prospectivamente, que recibieron dosis media de 50 Gy, quimioterapia sistémica con FOLFIRINOX o Gemcitabina/nab-paclitaxel y concurrencia con capecitabina, el 63% fueron resecados y toleraron la radioterapia con una mínima afectación de la calidad de vida. No se identificaron diferencias en tolerancia entre fotones y protones (23%) probablemente en relación con el tamaño muestral analizado (32). La comparación de planes dosimétricos en pacientes con cáncer de páncreas localizado mediante VMAT o IMPT, sin embargo, demostró una reducción significativa de la dosis que pueden recibir el intestino delgado, duodeno, estómago, hígado y riñones ($p < 0.05$). La tasa de control local

al año de seguimiento fue del 80% y la mediana de supervivencia comunicada en diversos estudios oscila entre 18,4-22,3 meses.

Existen datos publicados de estudios japoneses multiinstitucionales en pacientes tratados con protonterapia y portadores de cáncer de la vía biliar (93 pacientes irresecables o recidivados, dosis media 65,7 Gy RBE, rango 50-72.6 Gy, 22-25 fracciones) que con una mediana de seguimiento de 16,3 meses describen una mediana de supervivencia de 20.1 meses y una supervivencia global a 2 años de 37,8% (control local 66,5%) (33).

La protonterapia puede ser una alternativa de valor dosimétrico para pacientes con oligometástasis adrenales o tumores primarios localizados (34).

Tumores malignos de la pelvis, incluyendo cáncer de recto, ano, vejiga y cérvix no metastásicos.

En la experiencia de la Clínica Mayo en cáncer de recto (208 pacientes, 58 IMPT, 150 IMRT, 50% estadio III). A pesar de que el volumen de tejidos normales expuestos a dosis bajas e intermedias de irradiación fue inferior en IMPT, tanto regiones de la vejiga como intestinales se incluyeron en la zona de dosis altas, no se observaron diferencias significativas en eventos tóxicos grado 3 o superiores (68% vs 67%), ni en el patrón evolutivo oncológico. Resultados similares han sido comunicados en series piloto.

En una reciente revisión sistemática (35) sobre cáncer de recto la dosimetría de protones fue superior a la de fotones (3DCRT e IMRT) especialmente en el escenario de rescate a recurrencias pélvicas (127 pacientes pertenecientes a 8 estudios comparativos). En indicación de radioterapia neoadyuvante los planes de irradiación con protones son superiores en reducir la exposición de médula ósea (niveles V5-20 Gy) y asas intestinales (niveles V10 -V20 Gy) en comparación con IMRT o 3DCRT (82). En el estudio randomizado fase II PRORECT (NCT04525989) de radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada), el análisis de la dosimetría en 20 pacientes consecutivos comparando VMAT fotones y protonterapia con haz pincelado fue favorable a protonterapia (36).

El cáncer de vejiga no está incluido en las amplias coberturas de financiación de tratamiento recomendadas por la sociedad japonesa de oncología radioterápica JASTRO. En 2016 se inició un registro para poder evaluar evidencia clínica. El único antecedente disponible era de origen japonés (70 pacientes, cT2-3N0M0, Universidad de Tsukuba) y mostraba resultados favorables en preservación vesical y supervivencia a 5 años (82 y 77%, respectivamente) (37).

El cáncer ginecológico se ha incorporado recientemente a las experiencias clínicas con abordajes mediante protonterapia (38).

Linfomas

La evidencia en beneficio dosimétrico comparando fotones (IMRT, 3DCRT) y protones en diferentes volúmenes de irradiación en pacientes con linfoma de Hodgkin estadio II esta comunicada desde 2009, con reducciones estadísticamente significativas en mama, pulmón y corporal total. El International *Lymphoma Radiation Oncology Group* ha generado guías de uso preferencial para la práctica clínica (39). Las técnicas de respiración controlada (*breath hold*) mejoran adicionalmente en radioterapia mediastínica con protones, la preservación de exposición pulmonar y cardiaca. La protonterapia muestra un perfil dosimétrico favorable en los órganos a riesgo superior al 5% comparado con fotones VMAT, con índice de conformidad similar y mejor cobertura en calota y costillas.

Carcinomatosis meníngea

Yang y colaboradores comunican una mejora significativa de la irradiación cráneo-espinal con protonterapia comparada con irradiación focal en pacientes con carcinomatosis meníngea de origen en primarios de pulmón y mama. En 63 pacientes aleatorizados no se encontraron diferencias significativas en toxicidad grado 3 o superior, pero se prolongó significativamente la supervivencia media (10 vs 6 meses, $p= 0.029$) (40).

3.3. Horizonte 2030: evidencia en marcha y redefinición del valor en salud

Estudios clínicos registrados: *clinicaltrials.gov* 2023

La base de registro de estudios clínicos más acreditada internacionalmente (*clinicaltrials.gov*) contiene información sobre 484 estudios clínicos con protonterapia (términos: *cancer, proton therapy*), con un incremento medio en los últimos 2 años variable, entorno al 7%. Técnicamente hay 192 estudios reclutando pacientes y 80 activos, pero no reclutando todavía. En cánceres de adultos dominan los estudios prospectivos en sistema nervioso central (24%) próstata (14%), gastrointestinal (15%), pulmón (13%), cabeza y cuello (11%) y mama (9%). Existen 34 estudios aleatorizados de fase III registrados (14 activos o reclutando y 6 completados). La radioterapia pediátrica se considera de primera elección para protonterapia y nunca se ha aleatorizado su uso respecto a la fotonterapia. Existen 16 estudios con cánceres de predominio en edad pediátrica de los cuales la mitad son registros prospectivos institucionales. (Figura 3)

Los estudios aleatorizados con tecnología de radiaciones en el contexto del tratamiento multidisciplinar del cáncer tienen limitaciones de diseño,

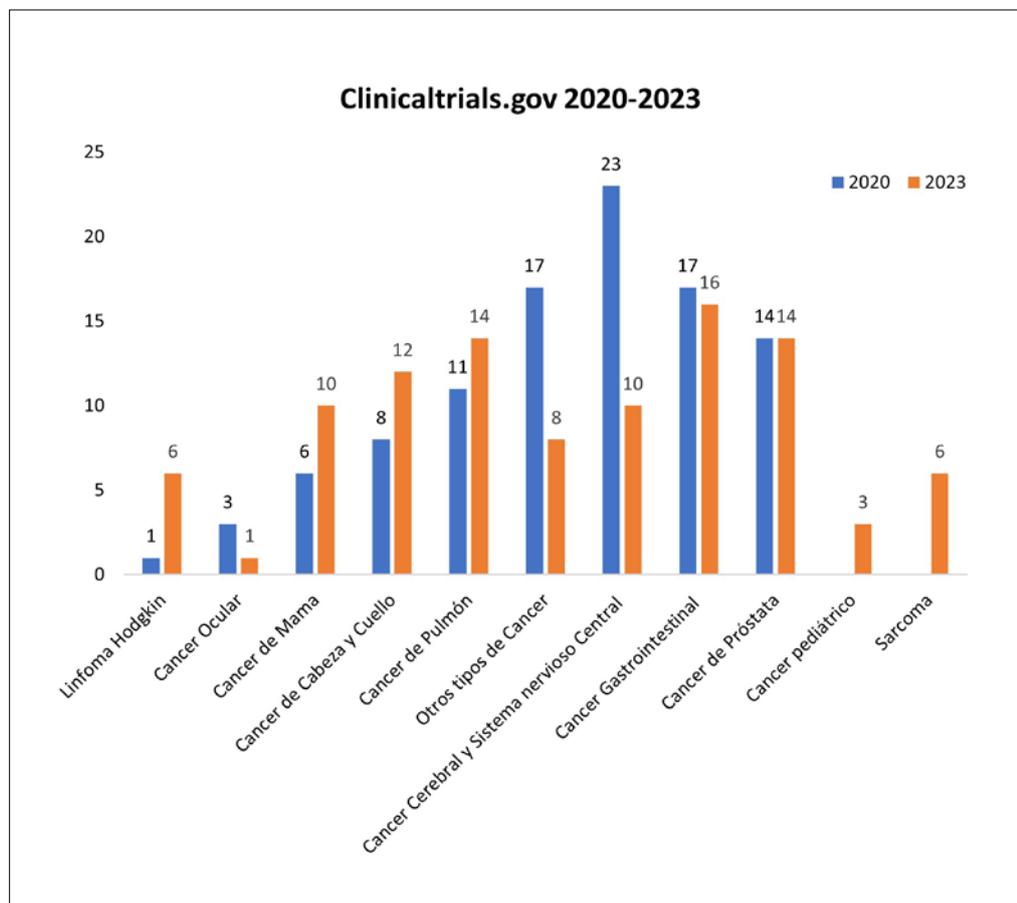


Figura 3. Descripción evolutiva de las propuestas de estudios clínicos con protonterapia (términos de búsqueda: *cancer, proton therapy*) registrados en *clinicaltrials.gov* en el periodo 2020-2023.

metodológicas y éticas singulares en relación con la evolución del conocimiento médico y cambio social. El trasfondo de las comparaciones tecnológicas en radioterapia es convertir la evaluación de diferencias de estimación dosimétrica en observaciones de efectos radiobiológicos de impacto clínico. La dosimetría es el tránsito a la biología.

La pregunta que merece aleatorización en la tecnología de protones debe contener el diferencial

de efecto en tejidos normales a corto, medio y largo plazo. Esta ciencia de la radiobiología de los tejidos normales (especialmente con exposición a dosis bajas o intermedias) requiere seguimientos prolongados, estrictos y siempre comparativos sobre el estado fisiológico basal. El control tumoral y la evolución oncológica tiene siempre protagonismo como objetivos primarios, pero la radioterapia trabaja en el contexto de enfermedad curable y largos supervivientes y su contribución en

Tabla 1. Estudios aleatorizados con componente de protonterapia registrados en clinicaltrials.gov (actualización septiembre 2023)

CÁNCER	ESTADIO/INDICACIÓN	RANDOMIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO CLINICALTRIALS.GOV
MAMA	Irradiación nodal total	Protones vs Fotonos	NCT 02603341
		Fraccionamiento	NCT 03270072
		Eventos cardiovasculares	NCT 02603341
		Hipofraccionamiento	NCT 05856773
PULMÓN	Localmente avanzado	Neumonitis + recurrencia	NCT 00915005
	NSCLC	Protones vs Fotonos	NCT 01993810
	II-III B	Protones vs Fotonos	NCT 01629498
	Irreseccable II-III	Platino doblete	NCT 03132532
	Irreseccable	SBRT + Pembrolizumab	NCT 02444741
	Oligoprogesion	Consolidación local	NCT 04485026
	Extensive small cell SCLC	Consolidación local	NCT 04402788
ESÓFAGO	Localmente avanzado	Protones vs Fotonos	NCT 01512589
	Trimodalidad	Protones vs Fotonos	NCT 05055648
	Localmente avanzado	Protones vs Fotonos (eventos cardiopulmonares grado 3)	NCT 03801876
HEPATOCARCINOMA	Candidato a Radioterapia	Protones vs Fotonos	NCT 03186898
		Hipofraccionamiento	NCT 02640924
		Protones vs Radiofrecuencia	NCT 01730937
		Protones vs Sorafenib	NCT 01114147
		Protones vs Sorafenib vs Sorafenib Protones vs Quimioembolización	NCT 00857805
PRÓSTATA	Órgano confinado	Hipofraccionamiento	NCT 01230866
	Postoperatorio	Protones vs Fotonos	NCT 03180502
	Riesgo intermedio	Hipofraccionamiento +/- HT	NCT 01492972
	Localmente avanzado	Sobreimpresión protones	NCT 00002703
GLIOMA DE BAJO GRADO	Postoperatorio IHD Mutant	Protones vs Fotonos Neurocognición	NCT 02179086
GLIOMA DE ALTO GRADO	Reciente diagnóstico	Protones vs Fotonos vs Carbono	NTC 04536649
CONDROSARCOMA	Irreseccable	Protones vs Carbono	NTC 01182753
CABEZA Y CUELLO	Localmente avanzado	Protones vs Fotonos	NTC 01893307
	Faringe y Laringe	Protones vs Fotonos	NTC 04607694
	Re-irradiación	Protones vs Fotonos	NTC 03164460
	Macro enfermedad	Hipofraccionamiento	NTC 05364411
	Amígdala	Protones vs Fotonos	NTC 03829033
	Nasofaringeo	Toxicidad	
	Adenoide quístico	Protones vs Fotonos	NTC 04528394
Localmente avanzado	Protones +/- Apatimib	NTC 02942693	

términos de exacto-precisión aporta valor en salud, minimizando los efectos secundarios que generan discapacidad y atención sociosanitaria añadida. Es curioso que en el nivel ético de la valoración de estudios comparativos no se incluya el diferencial de sufrimiento físico y moral como elementos de valor en salud psíquica.

Los estudios aleatorizados propuestos con tecnología de protones y registrados en *clinicaltrials.gov* comparan mayoritariamente tratamiento con protonterapia y métodos avanzados de radioterapia precisa con fotones (IMRT o VMAT) investigando tolerancia clínica y patrón oncológico evolutivo. Las enfermedades mejor estudiadas son cáncer de cabeza y cuello (8), pulmón (7), hepatocarcinoma (6), próstata (4), mama (4), esófago (4), gliomas (2), condrosarcoma (1) (Tabla 1).

Análisis de coste-eficiencia

En el periodo de transición de una tecnología radioterápica con beneficios dosimétricos probados e incremento de la inversión y coste por operatividad, existe un lapso en el que solo los resultados clínicos favorables de forma sostenida mantienen la viabilidad de este tipo de proyectos de promoción de la salud. Una reciente revisión sistemática analizando coste y coste-efectividad en protonterapia (41) concluye que existen indicaciones con beneficio probado o potencial en protonterapia en términos de coste-eficacia. De 18 estudios analizados publicados en el periodo 2000-2015 se consideró una indicación con coste-eficiencia probada la irradiación de tumores pediátricos cerebrales y potencialmente coste-eficiente el cáncer de mama, el cáncer no microcítico de pulmón avanzado y el cáncer de cabeza y cuello (disminución de toxicidad aguda y crónica). Se consideró la protonterapia subóptima desde el punto de vista de coste-eficiencia comparado con otras alternativas radioterápicas técnicas en cáncer de próstata y pulmón precoces.

Curiosamente el melanoma uveal, que acumula la mayor experiencia en protonterapia en cáncer humano, se estima que su coste-eficiencia es similar a la enucleación o la braquiterapia.

Los estudios de coste-eficacia tienen limitaciones metodológicas inherentes a los sistemas sanitarios y de financiación de la salud, la medida de los costes reales por modelos incompletos (costes indirectos no evaluados), escasez de datos macro/microeconómicos y cambio del valor del dinero en el tiempo.

“Costicidad”

El coste de la toxicidad inducida por tratamientos multimodales oncológicos (“*costicity*”) parece una propuesta de estimación utópica. Sin embargo, se factura cada día en los consumos de recursos de los procesos asistenciales de cada paciente. Supone un elemento de gasto de gran magnitud

que esta infravalorado en los análisis sociosanitarios de procesos asistenciales en enfermedades graves y abordaje multidisciplinar. Esta limitado por las particularidades de financiación de los sistemas sanitarios nacionales. Los componentes de gasto más significativos inducidos por el secundarismo por tratamientos en los tejidos normales, su proceso de soporte, su cuidado en la reversibilidad y la atención a las secuelas tardías sintomáticas e incapacitantes. Existen aproximaciones pormenorizadas a la evaluación de coste efectividad de protonterapia en cáncer de cabeza y cuello. La protonterapia, como modalidad que mediante beneficio dosimétrico puede minimizar la toxicidad aguda y crónica en tratamientos intensivos, introduce un modelo de análisis metodológico comparativo sofisticado, con criterio 360, es decir niveles de gasto interdisciplinares nano-micro-meso-macroscópico (42). Beneficio sintomático (atoxicidad o diferencial inferior de toxicidad entre modalidades de tratamiento), impacta en coste e impacta en menor sufrimiento (un valor en alza en la búsqueda de implementar humanización en la medicina de precisión).

4. Horizonte global 2030: propuestas para la democratización de la protonterapia

La protonterapia en 2023 es una actividad de países con alto desarrollo económico y social: no hay instalaciones operativas en práctica clínica en Centro-Sudamérica, continente Australiano, Africano, ni Oriente Medio. Es minoritaria en Asia, salvo Japón y Corea. Sin embargo, en los países prósperos es competitiva y rápidamente emergente: más de 128 Centros activos (46 en EE.UU) y adicionalmente 38 centros de protonterapia en construcción y 29 en planificación entre ellos están los 10 próximos previstos en el sistema público de salud español.

La expresión “democratizar la protonterapia” tiene su origen (comunicada en 2022) en la iniciativa del Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano denominada *Cancer Moonshot*. (43). Otras iniciativas promueven sinergias entre Agencias de Salud y organismos internacionales transcontinentales (América, Europa y África). La mirada a la promoción de la protonterapia esta puesta en el medio y largo plazo e indicadores de valor sociosanitario como el *disability-adjusted-life-years* (DALYs). El efecto favorable de tratamiento menos tóxico es potencialmente superior en países en desarrollo con estructura demográfica piramidal. Se estima que el cáncer en Nigeria generó en 2019 entre 2-5 millones de DALYs, asociados a una pérdida económica de 5-6 billones de US\$.

Entre otras propuestas brillantes se reconocen como elementos de avanzar en la democratización la miniaturización tecnológica (sistemas *gantry-less*), la promoción masiva de el hipofraccionamiento en práctica clínica y los modelos de selección de paciente basados en criterios de valor sociosanitario (44).

La protonterapia se posiciona en los próximos 7 años como el desarrollo tecnológico extremo para la generalización de una radioterapia exacto-precisa en la práctica clínica. Su precisión geo-dosimétrica compite al alza con cualquiera de las técnicas consolidadas en el momento actual de radioterapia externa empleando fotones. La precisión geo-dosimétrica es competitiva frente a fotonterapia y sus sistemas de guiado para la práctica clínica es reproducible y equivalente, en términos de precisión y versatilidad, adoptando las tecnologías de imagen necesarias para su implantación asistencial (4D y control cuasi-tiempo-real). El elemento diferencial en beneficio clínico combina el efecto superior en ionización molecular por ser irradiación con partícula subatómica (intensidad radiobiológica) y minimización de la irradiación dispersa innecesaria sobre tejidos normales no afectados por cáncer. El beneficio dosimétrico de la protonterapia es beneficio clínico por definición, aunque falte generar la métrica que permita reconocer el valor en salud que supone la preservación de exposición de los tejidos normales a dosis bajas e intermedias de irradiación innecesaria (45).

5. Horizonte 2030 en España: grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR 2023) está desarrollando una actualización de sus recomendaciones basadas en la dinámica de la evidencia publicada: se agruparán las indicaciones clínicas de

uso asistencial de protonterapia en “recomendada”, “recomendable” y “en desarrollo”. Se promueve una aproximación basada en una evaluación bibliográfica actualizada de la evidencia disponible para ser proactivos e inclusivos en la visión de presente y futuro del potencial de la protonterapia teniendo en cuenta la situación favorable, de admirable excepcionalidad tecnológica, en que se encontrará España en el horizonte 2030, con la instalación de 11 unidades que se añadirán a las 2 existentes.

La protonterapia en España, en muy pocos años, será una actividad asistencial oncológica basada en una disponibilidad del recurso tecnológico muy superior a nuestro entorno sociosanitario (figura 4). Los especialistas clínicos interpretan mayoritariamente que es una ventaja objetiva para extender y explorar un uso basado en los paradigmas de desarrollo de la oncología en los próximos 20 años: calidad en la curación del cáncer, preservación de la calidad de vida (evitar secuelas por irradiación innecesaria) y cronificación del cáncer mediante atención personalizada en el rescate de la reactivación de la enfermedad oncológica. Los recursos de protonterapia asistencial permitirán participar en estudios activos internacionales mediante reclutamiento facilitado (sistema público de cobertura de salud) y valorar propuestas de innovación y trasferencia centradas en la actividad asistencial, con la enorme ventaja de llegar en un momento de maduración del dato clínico en protonterapia, moderando iniciativas metodológicamente complejas para nuestro entorno sanitario (46) y favoreciendo el enorme potencial de los biomarcadores radiobiológicos adaptados a preguntas clínicas de la práctica asistencial en medicina de precisión propias de la de oncología radioterápica (47).

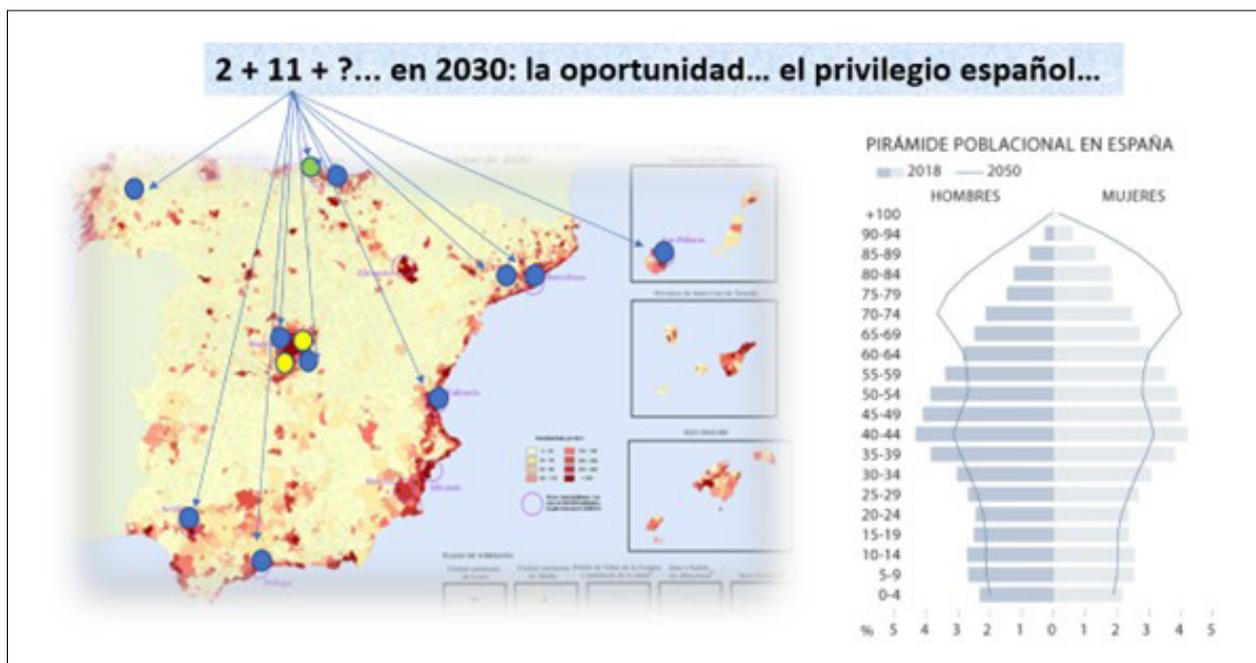


Figura 4. Desarrollo de la protonterapia en España: unidades previstas en el horizonte 2030, distribución geográfica, relación con la estimación de densidad y pirámide poblacional en 2050.

CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN EN PROGRAMAS ACADÉMICOS

La protonterapia ha generado resultados en el tratamiento del cáncer desde hace 35 años. Sus aportaciones respecto a otras formas de irradiación se basan en su exactitud y precisión, con capacidad de generar distribuciones dosimétricas de máximo gradiente en la anatomía humana. El desarrollo tecnológico ha propiciado un cierto nivel de miniaturización en sus configuraciones estructurales. En las dos últimas décadas se han instalado y están operativas versiones de equipos de protonterapia compacta (con sala única de tratamiento y dimensiones asumibles para ser instaladas en el seno de un hospital general). La instrumentación que controla la exacto-precisión del haz de protones tridimensional y cuatridimensional está disponible en el nivel de calidad de los aceleradores lineales de electrones avanzados. La precisión de modulación del depósito de la dosis de irradiación con heterogeneidad dosimétrica en volúmenes de tratamiento bio-heterogéneos está

validada en niveles de certeza milimétricos (IMPT *intensity modulated proton therapy*).

En este contexto tecnológico e instrumental la protonterapia de los próximos 7 años debe apoyarse sobre los pilares de una medicina y oncología de precisión individualizada, donde el uso de las radiaciones ionizantes muestre su mejor perfil clínico en promover un índice-terapéutico de beneficio extremo en el conjunto de componentes interdisciplinarios que definen en la actualidad el tratamiento del cáncer (48). La exacto-precisión con protonterapia invadirá el espacio que ya ha ocupado la exacto-precisión con fotonterapia y estará abierta a la búsqueda de nuevos paradigmas radiobiológicos: la promoción de la inmunocompetencia (menos exposición de la sangre circulante a irradiación dispersa innecesaria) (**figura 5**), el hipofraccionamiento extremo, la radio-inmunogenicidad modulada con fármacos inmunoterápicos y la intensificación heterogénea a adaptada a la realidad de cáncer morfo-molecular heterogéneo y el tratamiento radical de la enfermedad oligometastásica (49).

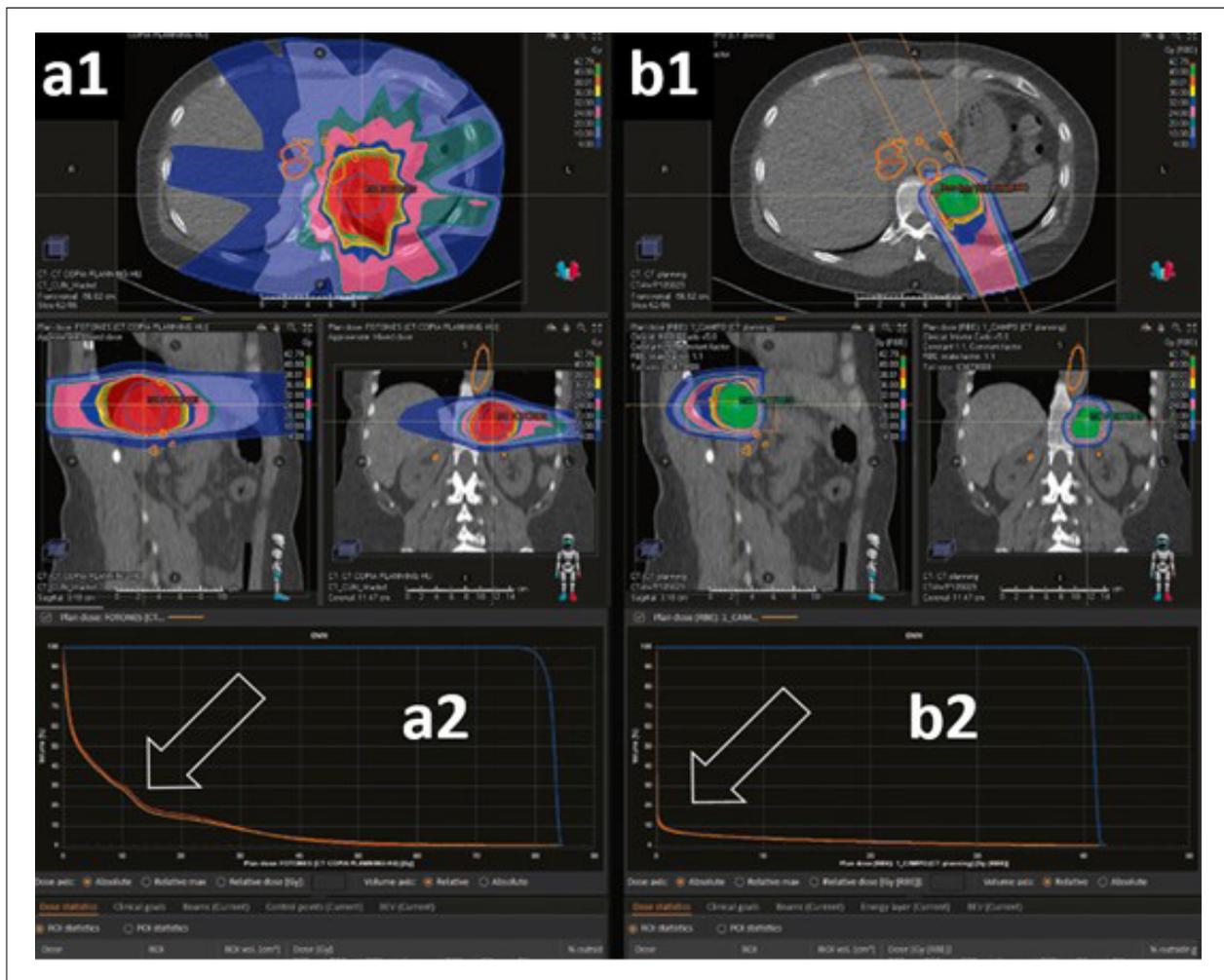


Figura 5. Planificación dosimétrica para irradiación radical de un carcinoma adrenal. Comparación dosimétrica y estimación de histogramas dosis-volumen de la sangre circulante en las estructuras vasculares incluidas en la nube dosimétrica de fotonterapia (imágenes a1 y a2) o protonterapia (b1 y b2). Proyecto VASA. Calvo FA et al. *The Forgotten Effect of Radiation Therapy on Vessels and Circulating Blood*, Siemens Magnetom Flash Radiotherapy 2023.

La realidad de la protonterapia ha sido posible gracias al enorme desarrollo biotecnológico de la radioterapia asistencial de los últimos 30 años (50, 51). El futuro asistencial y su valor en salud está en la curación mínimamente radiotóxica (mínimo soporte), poco consumidora de recursos sanitarios de salud (mínima frecuentación) y protectora de la inmunocompetencia del paciente con cáncer (mínima linfopenia). Este beneficio de valor en salud se fundamenta en el beneficio dosimétrico (52).

La radioterapia es inmunogénica cuando se administra en determinadas condiciones (53) y la protonterapia aportará un modelo de irradiación clínica (pocas fracciones/sesiones de radioterapia y mínima toxicidad hematológica) de valor excepcional para la investigación clínica de la próxima década (54).

Las propuestas superlativas (programas académicos de anticipación) para la implantación de protonterapia fueron adelantadas en Anales RANME en 2016. La versión actualizada a la luz del conocimiento desarrollado y los profundos cambios sociosanitarios previsibles para el horizonte 2030 en España pueden resumirse en:

1. **Proton-must:** los programas de protonterapia de los próximos 20 años deben ser proactivos en ofrecer optimización dosimétrica en pacientes con cáncer pediátrico. La estructura y operatividad de su canalización asistencial merece un esfuerzo de interdisciplinariedad garantizado por acciones específicas de los especialistas (comités de tumores ad hoc) y de las autoridades sanitarias (priorización en la ejecución de canalizaciones en paciente pediátricos). Una considerable mayoría de pacientes pediátricos (>70%) serán supervivientes a largo plazo y la prevención, aminoramiento de secuelas tardías serán decisivas en órganos y estructuras dosis-sensibles a irradiación.
2. **Proton-best:** se trata de un programa estratégico prospectivo para promover la equidad en el acceso a tratamientos potencialmente curativos, pero con secuelas tardías potencialmente graves. Estos programas se basan en las comparaciones dosimétricas intercentros (fotones vs protones) y son particularmente relevantes en pacientes con comorbilidades graves que pueden ser descompensadas por las secuelas añadidas post-irradiación.
3. **Proton-boost:** indicación basada en el valor de la escalada de dosis de irradiación sobre volúmenes de tumor macroscópico con características desfavorables para control radioterápico: tamaño extenso, irregularidad, hipoxia, necrosis, radioresistencia probada, recidiva, reirradiación órganos, dosis limitantes estrechamente ligados a la extensión tumoral. Esta estrategia de protonterapia puede ser compartida de forma multinstitucional.
4. **Proton-tic:** las tecnologías de innovación clínica deben estar presentes desde el inicio de instala-

ciones en protonterapia para extender más allá el beneficio terapéutico basado en optimización dosimétrica. La mentalidad “tic” busca alianzas de innovación asistencial transversales en oncología interdisciplinaria (operatividad, calidad y seguridad, incorporación de nuevos fármacos y dianas biológicas, guiado dosimétrico por la imagen, banco de tejido evolutivo basado en bioefecto por protones, etc.).

5. **Proton-edu:** el estado del arte de la protonterapia y su realidad emergente en oncología avanzada debe considerar desde su implantación inicial un programa de formación continuada en protonterapia de referencia para especialistas en ciencias de la salud e ingeniería biomédica. En regiones geográficas que no disponen de esta tecnología los programas de formación influirán en los especialistas de acceso geográfico o cultural más favorable: en el caso de la península Ibérica, norte de África y América Latina.

La prueba de concepto sobre la implantación y viabilidad de la protonterapia en España, en práctica clínica académica, está superada y ha sido recientemente publicada como experiencia institucional inicial en el periodo 2020-2023 (55).

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.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los profesionales sanitarios de la Unidad de Protonterapia de la Clínica Universidad de Navarra por demostrar la viabilidad de la implantación clínica de la protonterapia oncológica en España. Especialmente reconocidos al Dr. Mauricio Cambeiro, Dr. Javier Serrano, Dra. Rosa Meiriño, Dr. Jacobo Palma, Dña. Marina García Cardosa, Dr. Javier Burguete y Dr. Borja Aguilar, por la aportación de imágenes basadas en práctica clínica CUN en los modelos de cáncer de mama, meduloblastoma y estudio de la exposición de la sangre circulante y estructuras vasculares.

OTROS DATOS

Este trabajo contiene en parte resultados generados en los siguientes proyectos de investigación activos en el grupo de investigación registrado INTRA de la Universidad de Navarra (*Interdisciplinary Theragnosis and Radiosomics*):

- Instituto de Salud Carlos III, Asociación Española Contra el Cáncer, ERAPERMED PerPlanRT, AC20/00123 and AC20/00102). Co-funded by the European Union, FEDER funds under the ERA PerMed ERA-NET Program.
- Instituto Carlos III PI20/01598.
- Horizon 2020 EU H2020-SU-DS-2018-2019-2020.
- Ministry of Science, Innovation and Education PID 2019-104558RB-100.
- Siemens International C00232756/PR20-00445.

BIBLIOGRAFÍA

- Mohan R. A review of proton therapy: Current status and future directions. *Precis Radiat Oncol.* 2022; 6(2): 164-176. doi: 10.1002/pro6.1149.
- Cao W, Rocha H, Mohan R et al. Reflections on beam configuration optimization for intensity-modulated proton therapy. *Phys Med Biol.* 2022; 67(13). DOI: 10.1088/1361-6560/ac6fac
- Baumann BC, Mitra N, Harton JG et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2): 237-246. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4889
- Lassaletta Á, Morales JS, Valenzuela PL et al. Neurocognitive outcomes in pediatric brain tumors after treatment with proton versus photon radiation: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2023; 19(8): 727-740. doi: 10.1007/s12519-023-00726-6
- Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruysscher D. Proton therapy in children: a systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(1): 267-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025
- Indelicato DJ, Bates JE, Mailhot Vega RB et al. Second tumor risk in children treated with proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(7): e28941. DOI: 10.1002/pbc.28941
- Lee A, Woods R, Mahfouz A et al. Evaluation of proton therapy reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(1): e2250607. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50607
- Allen AM, Pawlicki T, Dong L et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012; 103 (1): 8-11. doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.001
- Chabra AM, Rice SR, Holtzman A et al. Clinical outcomes and toxicities of 100 patients treated with proton therapy for chordoma on the proton collaborative group prospective registry. *Radiother Oncol.* 2023; 183: 109551. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109551
- Hong S, Mahajan A, Laack NN et al. Comparison of tumor control after stereotactic radiosurgery or pencil beam proton therapy for newly diagnosed clival chordomas: a single-center retrospective study. *World Neurosurg.* 2023; 178: e510-e519. doi: 10.1016/j.wneu.2023.07.109
- Mattke M, Ohlinger M, Bougatf N et al. Proton and carbon ion beam treatment with active raster scanning method in 147 patients with skull base chordoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center—a single-center experience. *Strahlenther Onkol.* 2023 Feb;199(2):160-168. doi: 10.1007/s00066-022-02002-4. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36149438; PMCID: PMC9876873
- Nie M, Chen L, Zhang J, Qiu X. Pure proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: A systematic review of clinical experience. *Front Oncol.* 2022 Nov 25;12:1016857. doi: 10.3389/fonc.2022.1016857. PMID: 36505855; PMCID: PMC9732011.
- Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2015; 114(3): 289-295. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.033
- Bush DA, Volk M, Smith JC et al. Proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of a randomized clinical trial. *Cancer* 2023; 129(22): 3554-3563 doi: 10.1002/cncr.34965 . Online ahead of print.
- Chuong MD, Kaiser A, Khan F et al. Consensus report from the Miami Liver Proton Therapy Conference. *Front Oncol.* 2019; 9: 457. doi: 10.3389/fonc.2019.00457 .
- Gogineni E, Chen H, Istl AC, Johnston FM, Narang A, Deville C jr. Comparative in silico analysis of ultra-hypofractionated intensity-modulated photon radiotherapy (imrt) versus intensity-modulated proton therapy (impt) in the pre-operative treatment of retroperitoneal sarcoma. *Cancers (Basel).* 2023; 15(13): 3482. doi: 10.3390/cancers15133482
- Manzar GS, Lester SC, Routman DM et al. Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between Intensity-Modulated Proton Therapy (IMPT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2020; 147: 64-74. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.010
- Lee A, Kitpanit S, Chilov M, Langendijk JA, Lu J, Lee NY. A systematic review of proton therapy for the management of nasopharyngeal cancer. *Int J Part Ther.* 2021; 8(1): 119-130. doi: 10.14338/IJPT-20-00082.1
- Hasan S, Lazarev S, Garg M et al. Proton therapy for high-risk prostate cancer: Results from the Proton Collaborative Group PCG 001-09 prospective registry trial. *Prostate.* 2023; 83(9): 850-856.
- Kubeš J, Haas A, Vondráček V et al. Ultra-hypofractionated proton radiation therapy in the treatment of low and intermediate-risk prostate Cancer-5-Year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110: 1090-1097. doi: 10.1002/pros.24525

21. Laughlin BS, Thorpe CS, DeWees TA et al. Initial Quality of Life and Toxicity Analysis of a Randomized Phase 3 Study of Moderately Hypofractionated Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate-Risk Adenocarcinoma of the Prostate: PCG GU003. *Adv Radiat Oncol.* 2022 Dec 9;8(3):101142. doi: 10.1016/j.adro.2022.101142. PMID: 36896215; PMCID: PMC9991536.
22. Lin SH, Hobbs BP, Verma V et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1569-1579. doi: 10.1200/JCO.19.02503
23. Xi M, Xu C, Liao Z et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):667-676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2450. Epub 2017 Jun 27. PMID: 29280461.
24. Garant A, Spears G, Routman D et al. A Multi-Institutional Analysis of Radiation Dosimetric Predictors of Toxicity After Trimodality Therapy for Esophageal Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2021 Jul-Aug;11(4):e415-e425. doi: 10.1016/j.proro.2021.01.004. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33486102.
25. Nonaka T, Kawashiro S, Ishikawa H et al; Esophageal Cancer Practice Guidelines Preparation Committee. Concurrent chemoradiotherapy using proton beams can reduce cardiopulmonary morbidity in esophageal cancer patients: a systematic review. *Esophagus.* 2023; 20(4): 605-616. doi: 10.1007/s10388-023-01015-x .
26. Chen Y, Luo H, Liu R et al. Efficacy and safety of particle therapy for inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 86. doi: 10.1186/s13014-023-02264-x
27. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Jun 10;40(17):1965. PMID: 35108059; PMCID: PMC9015199.
28. Mutter RW, Choi JI, Jimenez RB et al. Proton therapy for breast cancer: a consensus statement from the particle therapy cooperative group breast cancer subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111(2): 337-359. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.110
29. Gao RW, Mullikin TC, Aziz KA et al. Post-mastectomy Intensity Modulated Proton Therapy: 5-Year Oncologic and Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Nov 15;117(4):846-856. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.05.036. Epub 2023 May 26. PMID: 37244627.
30. Mutter RW, Jethwa KR, Gonuguntla K et al. 3 fraction pencil-beam scanning proton accelerated partial breast irradiation: early provider and patient reported outcomes of a novel regimen. *Radiat Oncol.* 2019 Nov 21;14(1):211. doi: 10.1186/s13014-019-1417-7. PMID: 31752934; PMCID: PMC6873533.
31. Mutter RW, Giri S, Fruth BF et al. Conventional versus hypofractionated postmastectomy proton radiotherapy in the USA (MC1631): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(10): 1083-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00388-1
32. Jethwa KR, Tryggestad EJ, Whitaker TJ et al. Initial experience with intensity modulated proton therapy for intact, clinically localized pancreas cancer: Clinical implementation, dosimetric analysis, acute treatment-related adverse events, and patient-reported outcomes. *Adv Radiat Oncol.* 2018; 13(3): 314-321. doi: 10.1016/j.adro.2018.04.003
33. Yamazaki H, Shibuya K, Kimoto T et al. Proton beam therapy for extrahepatic biliary tract cancer: Analysis with prospective multi-institutional patients' registration database, Proton-Net. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023; 41: 100634. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100634
34. Scorsetti M, Mancosu P, Navarria P et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for adrenal metastases: a feasibility study of advanced techniques with modulated photons and protons. *Strahlenther Onkol.* 2011; 187(4): 238-244. doi: 10.1007/s00066-011-2207-9
35. Fok M, Toh S, Easow J et al. Proton beam therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2021; 38: 101638. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101638
36. Pedone C, Sorcini B, Staff C et al. Preoperative short-course radiation therapy with PROtons compared to photons in high-risk RECTal cancer (PRORECT): Initial dosimetric experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 39: 100562. doi: 10.1016/j.ctro.2022.100562
37. Takaoka EI, Miyazaki J, Ishikawa H et al. Long-term single-institute experience with trimodal bladder-preserving therapy with proton beam therapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 47(1): 67-73. doi: 10.1093/jco/hyw151
38. Berlin E, Yegya-Raman N, Garver E, Li T, Lin LL, Taunk NK. Acute and long-term toxicity of whole pelvis proton radiation therapy for definitive or adjuvant management of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2023; 172: 92-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.03.003
39. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood.* 2018; 132(16): 1635-1646. doi: 10.1182/blood-2018-03-837633
40. Yang JT, Wijetunga NA, Pentsova E et al. Randomized phase II trial of proton craniospinal irradiation versus photon involved-field radiotherapy for patients with solid tumor leptomeningeal metastasis. *J Clin Oncol.* 2022; 40(33): 3858-3867. doi: 10.1200/JCO.22.01148
41. Verma V, Mishra MD, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 2016; 122 (10): 1483-1501. doi: 10.1002/cncr.29882

42. Huang D, Frank SJ, Verma V et al. Cost-effectiveness models of proton therapy for head and neck: Evaluating quality and methods to date. *Int J Part Ther.* 2021; 8(1): 339-353. doi: 10.14338/IJPT-20-00058.1
43. Bertagnolli MM, Carnival D, Jaffee EM. Achieving the goals of the cancer moonshot requires progress against all cancers. *Cancer Discov.* 2023; 13(5): 1049-1052. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0344
44. Yan S, Ngoma TA, Ngwa W, Bortfeld TR. Global democratisation of proton radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2023; 24(6): e245-e254. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00184-5 .
45. Prasanna PG, Rawojc K, Guha C, Buchsbaum JC, Miszczyk JU, Coleman CN. Normal tissue injury induced by photon and proton therapies: Gaps and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(5): 1325-1340. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.043
46. Bekelman JE, Denicoff A, Buchsbaum J. Randomized trials of proton therapy: Why they are at risk, proposed solutions, and implications for evaluating advanced technologies to diagnose and treat cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2461-2464. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7078
47. Prasanna PGS, Narayanan D, Zhang K, Rahbar A, Coleman CN, Vikram B. Radiation biomarkers: Can small businesses drive accurate radiation precision medicine? *Radiat Res.* 2020; 193(3): 199-208. doi: 10.1667/RR15553.1
48. Billay B, Wootten AC, Crowe H et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient's assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016; 42: 56-72. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.11.007
49. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: Systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare Consortium. *Lancet Oncol.* 2023; 24(3): e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5
50. Atun R, Jaffray DA, Barton MB et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2015; 16(10): 1153-1186. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3 .
51. Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efstathiou JA. Assessment of proton beam therapy use among patients with newly diagnosed cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(4): e229025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9025
52. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 175-176. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4329
53. Galluzzi L, Aryankalayil MJ, Coleman CN, Formenti SC. Emerging evidence for adapting radiotherapy to immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(8): 543-557. doi: 10.1038/s41571-023-00782-x .
54. Brennenman RJ, Sharifai N, Fischer-Valuck B et al. Abscopal effect following proton beam radiotherapy in a patient with inoperable metastatic retroperitoneal sarcoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 922. doi: 10.3389/fonc.2019.00922
55. Calvo FA, Palma J, Serrano J et al. Hospital-based proton therapy implementation during the COVID pandemic: Early clinical and research experience in a European academic institution. *Clin Transl Oncol.* 2023; 25(5): 1268-1276. doi: 10.1007/s12094-023-03127-3 .

Si desea citar nuestro artículo:

Calvo Manuel FA, Gómez Caamaño A, Ferrer Albiach C, Rubio Rodríguez MC, Conde Moreno AJ, Giralt López de Sagredo J, Aris-
 tritu Mendióroz J. Protonterapia y cáncer: horizonte clínico 2030
 en España. *An RANM.* 2023;140(03): 233-251. DOI: 10.32440/
 ar.2023.140.03.rev01

LA GERIATRÍA EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA: CIEN AÑOS DE ENCUENTROS POCO CONOCIDOS Y NADA VALORADOS

GERIATRICS IN THE ROYAL NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF SPAIN: ONE HUNDRED YEARS OF LITTLE-KNOWN AND UNVALUED MEETINGS

José Manuel Ribera Casado¹

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Gerontología y Geriatria
Catedrático Emérito. Universidad Complutense de Madrid

Palabras clave:

Vejez;
Envejecimiento;
Geriatria;
Gerontología;
Real Academia Nacional de Medicina de España;
Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.

Keywords:

Old age;
Elderly;
Ageing;
Geriatrics;
Gerontology.

Resumen

El presente artículo pretende poner de manifiesto que los temas relacionados con la vejez y el envejecimiento aparecen contemplados en la Academia desde mucho tiempo antes de que uno de sus sillones fuera adscrito a la geriatría y la gerontología, algo que ocurrió en 2011. Se han revisado los archivos oficiales de la RANM correspondientes a los cien años transcurridos entre 1910 y 2010. En 4 de los títulos de las conferencias de recepción académica aparece los términos vejez o envejecimiento. Lo mismo ocurre en 16 conferencias programadas en eventos oficiales en las que el ponente era un académico numerario de la RANM y en otras 16 en las que el protagonista era un académico correspondiente. Entre estos últimos aparecen las dictadas por 4 geriatras profesionales.

Abstract

The aim of this paper is to highlight that questions related with old people, aging, geriatrics, or gerontology, have been present in academic official events long time before a chair focused on the specialty was established, in 2011. The period studied was a hundred years long, among 1910 and 2010. According with the official archives of the institution, 4 times the new academicians' "Reception lecture" included in its title one explicit reference to those questions. The topic was also included in the title of 16 official lectures presented by titular academicians, and in another 16 presented by corresponding academicians. Within this last group 4 of the speakers were geriatricians.

Asignar el sillón número 15 de la Academia a la "Geriatria y Gerontología", decisión tomada por la Junta de Gobierno de la RANM en 2011 y hecha efectiva con mi ingreso formal el 24 de enero de 2012, no supuso el primer contacto de nuestra institución con los problemas relativos a la vejez y al envejecimiento. Tampoco con la geriatría y la gerontología en sentido estricto. A lo largo de los cien años previos se habían producido encuentros repetidos e importantes en el marco de la RANM relacionados directa o indirectamente con estas materias, sobre todo en el terreno que podríamos llamar de la biogerontología, pero también con otras cuestiones próximas al mundo de la salud. Todo, mucho antes de oficializar un sillón dedicado a estas cuestiones. Mi objetivo es dar cuenta de ello. Recoger y comentar aquí estos encuentros ocurridos durante el siglo que transcurre entre 1910 y 2010, una relación positiva, poco conocida y que, pienso, apenas ha sido tomada en consideración.

Para la configuración de este trabajo he seguido, básicamente, un orden cronológico. En la secretaría de la Academia están recogidos los programas de todas las sesiones oficiales celebradas desde 1879 lo que me ha servido como guía. A efectos expositivos distingo tres grandes apartados.

El primero corresponde a aquellas sesiones de toma de posesión en las que el nuevo académico elige un tema de este tipo para su discurso de recepción. En la segunda parte señalo todas las intervenciones oficiales que, salvo error u omisión por mi parte, han sido protagonizadas por algún académico de número durante los cien años analizados. La tercera y última cubre las intervenciones de académicos correspondientes, con un énfasis especial en las de quienes unían a esa condición la de ser y ejercer como geriatras.

La elección de los márgenes temporales no es arbitraria. **Elias Metchnikov** introdujo la palabra

Autor para la correspondencia

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

gerontología en la literatura científica en 1902 (1) y quien primero habló de geriatría fue **Ignacio Nascher** en el año 1909 (2). Podemos tomar esas fechas como punto de partida para buscar desde cuándo y en qué circunstancias tuvieron lugar estos encuentros entre Academia y especialidad. Para cerrar el círculo del periodo analizado selecciono el año anterior a la decisión académica de atribuir al sillón número 15 su titulación actual. Las vicisitudes ocurridas a partir de enero de 2012, intervenciones oficiales, elección de académicos correspondientes nacional y extranjero, convenios, otras actividades, etc. son recientes y bien conocidas, por lo que no me ha parecido necesario detenerme en ellas.

DISCURSOS DE RECEPCIÓN ACADÉMICA SOBRE EL ENVEJECIMIENTO, SUS CAUSAS Y SUS CONSECUENCIAS

Los discursos de recepción académica constituyen desde siempre uno de los actos más emblemáticos de la Academia. Los relacionados temáticamente con la vejez y el envejecimiento han tenido lugar al menos en cuatro ocasiones en el siglo que aquí se contempla. El primero, en fecha muy precoz, me sirve para enmarcar el inicio de este periodo. El 3 de julio de 1910, 17 años después de haber sido elegido académico, el Prf D. **Amalio Gimeno y Cabañas** (1852-1936) tituló su intervención como “La lucha contra la vejez”. Un discurso de ingreso que, hasta donde yo sé, es el único en la historia de la RANM que ha sido reeditado, asumiendo el coste de la reedición, en 1946, la Fundación Conde de Cartagena (3). D. Amalio era en 1910 catedrático en la facultad de medicina de la Universidad Central. Antes y después fue ministro de Instrucción Pública hasta en tres ocasiones y mantuvo durante toda su vida un papel muy destacado en la España de la época. Entre sus méritos figura haber rubricado con su firma la iniciativa de D. Santiago Ramón y Cajal para poner en marcha en 1907 la Junta para la ampliación de estudios en el extranjero. Entre 1931 y 1934 presidiría la RANM (4).

Merece la pena destacar su sensibilidad sobre unas cuestiones –envejecimiento y vejez– que, aunque revitalizadas en Europa por diferentes investigadores de la época, apenas tenían recorrido científico en nuestro país. También la precocidad con la que la propia Academia se hace cargo de un tema que se presentaba como totalmente novedoso. Su discurso, contestado por otra gran figura del momento, el Prof. **Ángel Pulido Fernández**, es extenso, sensato y documentado, aunque, lógicamente, bastante especulativo. Ofrece muchas referencias de los autores clásicos y coetáneos que se habían ocupado del tema, incluido Metchnikov, con cuya obra se muestra relativamente crítico. Sorprende el contenido, vasto y erudito, al tratarse de un hombre con una actividad tan extensa y diversa. Discute los que considera factores responsables del envejecimiento, desde la herencia, hasta el tipo de vida, la alimentación, las pérdidas

endocrinas o lo que llama “los venenos”. Proporciona diferentes recomendaciones cargadas de sentido común y finaliza afirmando “*Yo no conozco más elixir de larga vida que el querer vivir*”.

El segundo discurso de esta naturaleza se produce el 27 de mayo de 1923. Corresponde al profesor de cirugía de la Universidad Central **D. León Cardenal y Pujals**, y llevaba por título “Ensayos de rejuvenecimiento”. En el mismo se abordaba una problemática entonces muy al alza, que resultaba atractiva para los cirujanos. La base doctrinal en la que sustentaba la exposición correspondía a algo muy cercano a lo que se conocería poco después como teoría endocrina del envejecimiento. Comentaba D. León el papel que puede jugar en este proceso el declinar del órgano sexual masculino. En el curso de la exposición presenta y discute experiencias quirúrgicas ajenas y también propias en animales de experimentación y en la clínica humana (5). Destacaré que hace justamente un siglo la cuestión del envejecimiento y su posible modulación a través de procedimientos quirúrgicos resultaba actual y constituía un buen motivo de debate.

Más allá de lo que se expone en la presentación, algo que a día de hoy resultaría al menos sorprendente, cuando no directamente delictivo, creo que lo más significativo de este discurso es el propio tema elegido, como bien destaca Marañón en su respuesta de bienvenida (6). D. Gregorio señala, certeramente, que la vejez, más que tratamientos, requiere profilaxis. Su intervención se puede considerar como una especie de manifiesto contra lo que luego se llamarían procedimientos anti-envejecimiento, algo en lo que insistirá a lo largo de toda su vida, mostrando un escepticismo creciente y explícito sobre estas formas de proceder. En ese mismo año comenta también el discurso de ingreso en la Academia de Barcelona, centrado en el mismo tema, del fisiólogo Bellido Golferich y la respuesta de la que fue objeto por parte del profesor Augusto Pi i Sunyer.

Un inciso para destacar que la relación del académico Gregorio Marañón con la gerontogeriatría fue intensa y mantenida (7). Se llegada a la RANM se produjo el 12 de marzo de 1922, pero sus vínculos con la misma vienen de mucho antes. Había asistido al discurso de ingreso de Amalio Gimeno. Su contenido le motivó hasta el punto de decidir visitar a Metchnikov en París y establecer relaciones con algunos de los biogerontólogos europeos más prestigiosos. Comentó el tema en intervenciones públicas como en una que tuvo lugar en el Ateneo madrileño en 1914, convertida luego en capítulo de un libro (8).

Posteriormente, ya en los años 40, introduce en su instituto de patología médica una sección de geriatría, organiza actividades científicas, publica sobre la materia y tiene una participación activa muy directa en la constitución de la Sociedad Española de Gerontología (SEG) (9). La vinculación de D. Gregorio con la geriatría fue muy importante y se ha destacado muy poco en el

contexto de la obra que nos dejó, ingente y muy variada en cuanto a sus contenidos temáticos.

En sus publicaciones de los años veinte coquetea con la llamada teoría endocrina del envejecimiento para rechazarla de modo tajante en escritos posteriores. Esta teoría, apuntada ya en la presentación de Amalio Gimeno, asociaba de manera directa y primaria el proceso de envejecer con la involución de los órganos de secreción interna. De acuerdo con ella *“la vejez no sería otra cosa que una enfermedad de las glándulas endocrinas”*. En su lugar, un par de décadas más tarde, Marañón extiende la vejez y sus consecuencias más allá de la mera biología y afirma que *“la vejez se nos presenta como un mundo de problemas inéditos y llenos de creciente interés”* (10)

El siguiente gran salto en el tiempo –casi 40 años después– nos lleva al tercero de los protagonistas de este aparado: el doctor D. **Carlos Blanco Soler**. Cuando en 1961 se produjo su entrada en la Academia era jefe del Servicio de Medicina General y Nutrición del Hospital Central de la Cruz Roja. Su interés por los temas geriátricos venía de antiguo (11). En 1948 había sido uno de los firmantes del acta fundacional de la Sociedad Española de Gerontología y en 1953 había puesto en marcha una consulta de geriatría que fue adquiriendo autonomía hasta convertirse en servicio independiente en 1971 (12). Ocupó el sillón nº 26, sustituyendo, precisamente, a D. Gregorio Marañón. Su discurso de ingreso, el 21 de noviembre de 1961 versó sobre un tema muy geriátrico, con reminiscencias del pronunciado por D. Amalio Gimeno: *“Vejez, envejecimiento y la llamada lucha contra la vejez”* (13).

Aportaba en el mismo una extensa información descriptiva demográfico-epidemiológica sobre la población española de más edad. Matizaba y precisaba conceptos no siempre utilizados con propiedad y, en base a ello, planteaba una encendida defensa de la necesidad de profesionalizar la atención al paciente de edad avanzada mediante el desarrollo de la especialidad de geriatría. Este discurso fue contestado por quien era entonces presidente de la RANM, el Dr. José Antonio Palanca. La vida académica del Dr. Blanco Soler fue muy breve ya que falleció, sin completar un año tras su toma de posesión, el 30 de octubre de 1962.

Llegamos así, en los finales del siglo XX, al cuarto académico que eligió el envejecimiento como motivo de su discurso de ingreso, el neurólogo Prof. D. **Alberto Portera Sánchez**, primer titular de un sillón específico para esa especialidad. El acto tuvo lugar el 23 de febrero de 1993 y la conferencia llevó por título *“El envejecimiento en el siglo XXI”*. Se trata de una disertación breve, más reflexiva que descriptiva, donde resumía el tema abordado, visto desde diferentes perspectivas, incluida, por supuesto, la referida al sistema nervioso central. La contestación, también bastante escueta, corrió a cargo del expresidente de esta Academia Prof. Amador Schüller Pérez (14).

LA VEJEZ Y SUS PROBLEMAS EN LAS INTERVENCIONES OFICIALES DE LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS DE LA RANM A LO LARGO DE UN SIGLO (1910-2010)

La lista de académicos de número que a lo largo del tiempo han afrontado este tipo de cuestiones es, a mi juicio, sorprendentemente amplia. Por ello me he tomado la libertad de reunir y exponer fechas, temas y ponentes en una tabla (tabla 1). Al hilo de la misma tan sólo haré unos comentarios de carácter general. El primero, destacar que hasta después de la guerra civil el envejecimiento y la vejez no fueron temas que tuvieran cabida en las sesiones oficiales más allá de las dos conferencias de toma de posesión ya comentadas y de sus correspondientes contestaciones. Como una excepción indirecta, encuadrable en el marco de la gerontología social, pueden considerarse las tres sesiones celebradas en marzo de 1918 coordinadas por el académico de número D. **José Ubeda y Corral** donde introduce un debate sobre los seguros sociales, tema candente en la política española de la época. En el mismo contexto cabe incluir la conferencia que presentó el también académico de número D. **Manuel Martín Salazar**, el 9 de febrero de 1935, sobre *“El seguro obligatorio de enfermedad”*.

La siguiente referencia temática de carácter oficial nos lleva ya hasta 1955 y a la figura del Prof. D. **Benigno Lorenzo Velázquez**. Al margen de los discursos oficiales durante los años cincuenta y sesenta dos ilustres compañeros académicos estuvieron por razones profesionales muy próximos a los problemas que planteaba la atención a la persona mayor. Desde la perspectiva de la RANM ello se tradujo en diferentes intervenciones al respecto. Hablo de los profesores Palanca y Piédrola Gil.

El Prof. D. **Juan Antonio Palanca Martínez-Fortún** (1888-1973) había ingresado en la Academia el 3 de febrero de 1929 y la presidió entre 1953 y 1970. Fue un hombre polifacético, muy influyente en la España de la época, que ocupó diferentes puestos en la vida académica, militar, política y administrativa de nuestro país. En los años cuarenta fue nombrado Director General de Sanidad, puesto en el que se mantuvo más de 20 años. Dentro de ese organismo estableció una sección de *“gerocultura”* en 1954. En esos años fue uno de los promotores principales del primer plan gerontológico de España, un plan que, tras múltiples borradores y largos años de discusión, vio la luz en 1972.

En el marco estricto de la RANM su intervención principal en relación con la cuestión que aquí nos ocupa fue la ya mencionada contestación al discurso de ingreso del Dr. Blanco Soler en 1961. En ella insiste, una vez más, en que la vejez nunca debe ser considerada una enfermedad sino una fase más de la vida y en la necesidad de aplicar medidas preventivas desde el nacimiento para llegar a esta última etapa en las mejores condiciones posibles. También en la importancia de afrontar de manera

conjunta los problemas de salud con los sociales en la población de más edad.

Mayor intensidad y significado tuvo el papel jugado por el Prof. **Gonzalo Piédrola Gil (1907-1996)** tal y como se deduce del enunciado y del contenido de sus intervenciones, directas e indirectas sobre el tema, recogidas en la tabla 1. Mantuvo una relación profesional intensa con la geriatría. Fue socio de su sociedad científica e intervino como ponente en varios de sus congresos. También, desde su puesto en la Dirección General de Sanidad, donde fue un íntimo colaborador del Prf. Palanca, puso en marcha distintas iniciativas y llevó a buen término publicaciones muy centradas en intentar mejorar la atención a las personas mayores desde una perspectiva lo más holística posible (15-18).

Avanzando en el tiempo vemos que el tema sigue despertando el interés de otros muchos académicos ilustres, en una tradición que se ha mantenido viva hasta los años finales del periodo analizado. No voy a comentar estas presentaciones. Corresponden a académicos muy significados, bien conocidos, algunos, afortunadamente, aún muy activos a día de hoy. La mayor parte de ellos vinculados profesionalmente a la universidad.

Ninguno de los ponentes que aparece en la tabla 1 ejerció nunca como geriatra o como profesional de la gerontología, pero el tema de la vejez parece que resultaba lo suficientemente atractivo y afín a sus intereses académicos como para enfrentarse a él desde sus respectivos campos de actividad.

Tabla 1.- Conferencias oficiales sobre temas relacionados con la vejez y el envejecimiento impartidas por académicos de número de la corporación (1910-2010)*

25.V.1955	Benigno Lorenzo Velázquez: "Modalidades terapéuticas en geriatría"
23.II.1960	Gonzalo Piédrola Gil: "Pasado, presente y futuro de la medicina preventiva"
21.XI.1961	José Antonio Palanca Martínez-Fortún: contestación al discurso de recepción académica de D. Carlos Blanco Soler
7.II.1967	Gonzalo Piédrola Gil: "Necesidades alimentarias de la población mundial creciente y problemas de regulación de nacimientos".
6.II.1968	Gonzalo Piédrola Gil: "Bases para un adecuado Ministerio de Salud Pública"
2.V.1978	Alfonso de la Fuente Chaos: "Agresión quirúrgica en la tercera edad".
6.X.1981	Manuel Armijo Valenzuela: "La cura balnearia en el envejecimiento condro-articular".
2.XI.1982	Gonzalo Piédrola Gil: "Glosa y comentarios al Año Internacional de la Tercera Edad".
22.II.1994	Juan del Rey Calero: "Aspectos del envejecimiento de la población".
4.X.1994	Amador Schüller Pérez: "Medicina y el proceso de envejecimiento al final del siglo XX".
22.II.2000	Pedro Sánchez García: "Envejecer en el siglo XXI: óptica terapéutica".
30.X.2001	Jesús Fernández-Tresguerres Hernández: "Envejecimiento vascular y cerebral: Prevención con GH".
1.IV.2003	Manuel Armijo Valenzuela: "Envejecimiento, cansancio de la vida. Curas balnearias".
4.XI.2003	Luis Sánhez Granjel: "Gerocomía. Una etapa en la historia de la Geriatría".
19.X.2004	Pedro Sánchez García: "La vida después de la jubilación: Una visión farmacológica".
15.I.2008	Jesús Fernández-Tresguerres Hernández: "La Medicina Anti-envejecimiento en el siglo XXI: papel del sistema endocrino".

* Esta información procede de los archivos de la RANM de España. Los contenidos de todas estas intervenciones aparecen recogidos en la revista oficial de la Academia (AnRANM).

LA VEJEZ Y SUS PROBLEMAS EN LOS DISCURSOS OFICIALES DE LOS ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES DE LA RANM A LO LARGO DE UN SIGLO (1910-2010)

Al igual que en el caso de los académicos de número me ha parecido oportuno agrupar las intervenciones de estos compañeros con los títulos temáticos y las fechas en que tuvieron lugar, en una tabla específica (tabla 2). Son también muy numerosas y se concentran en la segunda mitad del periodo analizado. Quiero destacar que dentro de este grupo, al contrario que lo que ocurría en el anterior, si se encuentran aportaciones procedentes directamente de profesionales de la geriatría.

El primero y más prolífico fue el **Dr. Jesús Calvo Melendro** (1903-1998). Se trató de un personaje muy singular. Vivió siempre y ejerció su actividad médica en Soria. Fue miembro muy activo de la SEGG en cuya junta directiva ocupó diversos cargos en los años cincuenta y sesenta. Era un hombre muy culto, viajero permanente y muy interesado tanto por las humanidades en general como por el bienestar de las personas mayores. Disfrutó del aprecio y de la amistad de personalidades como la de nuestro compañero de academia, el Prof D. Pedro Laín Entralgo. Su ingreso como académico correspondiente tuvo lugar el 21 de diciembre de 1965. Su nombre aparece también entre los fundadores de la Sociedad Española de Neurología. Se tomó muy en serio su trabajo dentro de la corporación tal y como se desprende de las

Tabla 2.- Conferencias oficiales sobre temas relacionados con la vejez y el envejecimiento impartidas por académicos correspondientes de la RANM (1910-2010)*

2.V.1967	Jesús Calvo Melendro: "La actividad y el reposo en la vejez"
14.V.1968	Jesús Calvo Melendro: "El espíritu de contradicción en los matrimonios viejos"
4.XI.1969	Jesús Calvo Melendro: "La vejez, edad con futuro"
25.V.1971	Jesús Calvo Melendro. "Aburrimiento y depresión en la vejez".
8.II.1977	Jesús Calvo Melendro: "Patología de la nutrición en la vejez".
17.II.1981	Jesús Calvo Melendro: "Proxemia y vejez"
11.III.1986	Alberto Salgado Alba: "Soluciones a los problemas médico-sociales que plantea la Geriatría".
6.X.1990	Alberto Salgado Alba: "Manual de Geriatría" (presentación de libro).
8.III.1994	Alberto Salgado Alba: "Valoración del paciente anciano" (presentación de libro).
24.XI.1994	Jorge Alberto Costa e Silva**: "Crecimiento de la población. Salud y desarrollo".
16.IV.1996	Alberto Salgado Alba: "Presente y futuro de la Geriatría en España"
17.XI.1997	José Mira Gutiérrez: "Superpoblaciones relativas: el envejecimiento de la población española y sus consecuencias"
18.XI.1997	Fernando Jiménez Herrero: "La superpoblación anciana en la Comunidad Gallega"
9.IV.2002	Pablo Gil de Lozaga: "Sordera y envejecimiento: estudios en modelos experimentales".
18.II.2002	Francisco Guillén Llera: "Retos asistenciales originados por el envejecimiento de la población".
3.XI.2009	Carlos Félix Sánchez Ferrer: "Mecanismos del envejecimiento vascular humano"

* Como en el caso de la tabla 1 esta información procede de los archivos de la RANM de España. Los contenidos de algunas de estas conferencias aparecen recogidos en la revista de nuestra academia ** Académico correspondiente extranjero

intervenciones que asumió. Aquí se recogen las relacionadas con el tema de este artículo

El siguiente protagonista, es el **Dr. Alberto Salgado Alba** (1925-2000), académico correspondiente desde el 3 de diciembre de 1985. Fue jefe de servicio de geriatría del Hospital Central de la Cruz Roja y presidente de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) durante muchos años (1975-1985). Sus intervenciones en la Academia pretendieron siempre exponer lo que era la geriatría y lo que dicha especialidad podía aportar a nuestro sistema de salud.

En la misma línea cabe incluir al siguiente académico que aparece en la tabla, el **Dr. Francisco Guillén Llera** (1937-2008). El Dr. Guillén puso en marcha el servicio de geriatría del hospital de Getafe y estuvo presente de forma muy activa en todos los organismos asociativos vinculados a la especialidad, tanto en España, donde llegó a presidir la sociedad y la comisión nacional de la especialidad, como en Europa. Su ingreso como académico correspondiente en la RANM se produjo el 9 de diciembre de 1997 y su única intervención oficial data del año 2003. También podemos encontrar en la lista la presencia de otro ilustre geriatra, igualmente expresidente de la SEGG, el **Dr. Fernando Jiménez Herrero** (1924-2007), que fuera durante muchos años secretario perpetuo de la Real Academia de Medicina de Galicia.

Las demás intervenciones corresponden, como en el caso de los académicos numerarios, a compañeros procedentes de campos ajenos a la especialidad, pero interesados en las cuestiones relativas a las personas de más edad.

COMENTARIOS FINALES

Los eventos sobre estas materias que han tenido lugar con posterioridad a 2011 son historia muy reciente y corresponden a una época en la que la presencia de la geriatría y de la gerontología dentro de la Real Academia Nacional de Medicina de España ya estaba institucionalizada de manera oficial, lo que representó un salto cualitativo trascendente. Son muy numerosos, cubren áreas que van más allá de la mera presentación de ponencias en las sesiones oficiales y escapa a los objetivos de esta revisión dar cuenta pormenorizada de ellos.

La nueva etapa, además de una presencia temática mantenida con regularidad en las sesiones oficiales, cubre otras muchas actividades. Entre ellas la realización de simposios específicos o la firma de un convenio con la propia Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Se han vuelto a nominar académicos correspondientes de la especialidad españoles y extranjeros y creo que se han logrado integrar en un lugar destacado dentro de los intereses académicos problemas de todo tipo – especialmente los relacionados con la salud– que afectan a nuestra población de más edad.

En todo caso el objetivo principal de esta revisión, era sacar a la luz y destacar el hecho de que este tipo de temas relativos a vejez, envejecimiento, geriatría y gerontología, llevan más de un siglo presentes en la Academia, aunque lo hayan sido de una manera muy discreta y que admite ser calificada como indirecta. Establecer un sillón específico dedicado a estas cuestiones no ha hecho sino reconocer una realidad vivida y mantenida en el tiempo, por más que haya podido permanecer aletargada durante un periodo que, sin duda, ha sido excesivamente prolongado.

FUENTES DE INFORMACIÓN

La secretaría y la biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Están recogidos todos los discursos entre 1879 y el día de hoy. Agradecimiento a: Nuria Iglesias Rodríguez, Paloma Manzanal Sáez e Ignacio Díaz-Delgado Peña.

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. Metchnikoff E. Études sur le nature humaine: Essai de philosophie optimiste. Paris: Masson; 1903.
2. Nasher IL. Geriatrics: The diseases of old age and their treatment. *New York Med J.* 1909; 90: 358-359.
3. Gimeno A. La lucha contra la vejez. 2ª ed. Madrid: Real Academia de Medicina; 1946 (Imprenta Cosano).
4. Matilla V. Galería de Presidentes de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: RANM; 1982.
5. Cardenal y Pujals L. Ensayos de rejuvenecimiento: Discurso de recepción: 27 mayo 1923. Madrid: RANM; 1923.
6. Marañón G. Discurso de respuesta al de incorporación a la Academia del Prof. León Cardenal titulado Ensayos de rejuvenecimiento. Madrid: Gráficas Reunidas; 1923. pp. 55-70.
7. Ribera Casado JM. Gregorio Marañón y el nacimiento de la especialidad de geriatría en España. *Ed Med.* 2019; 20: 125-129.
8. Marañón G. La vejez. En: Marañón G. La doctrina de las secreciones internas. Madrid: Corona; 1915. pp: 223-239.
9. Ribera Casado JM. 75 años de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología: 1948-2023. Madrid: Abbott, Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2023.

10. Marañón G. El aspecto endocrino del envejecimiento. En: Arteta JL, Beltrán Báguena M, Grande Covián F et al. Siete conferencias sobre geriatría. Madrid: Escélicer; 1950. Ver También: Obras completas, Tomo III, pp: 675-689. Madrid: Espasa Calpe; 1968.
11. Blanco Soler C. Dos ensayos sobre la vejez y su tratamiento. Madrid: Cigüeña; 1944.
12. Ribera Casado JM. Las instituciones científicas, académicas y políticas: Ponencia 65º Aniversario de la Geriatría en el Hospital Central de la Cruz Roja, 1, diciembre, 2018.
13. Blanco Soler C. Vejez, envejecimiento y la llamada lucha contra la vejez. Madrid: Imprenta Cosano; 1961.
14. Portera Sánchez A. Envejecimiento en el siglo XXI: Discurso de ingreso en la. Madrid: RANM; 1993.
15. Piédrola Gil G. Envejecimiento de las poblaciones. Madrid: Ministerio de la Gobernación; 1954. p. 84.
16. Piédrola Gil G. La gerocultura, especialidad nueva de la Sanidad Nacional. Madrid: Dirección General de Sanidad; 1955. p. 80.
17. Jiménez Herrero F, Piédrola Gil G. Un sanitario con vocación gerontológica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 1991; 26: 305-310.
18. Jiménez Herrero F. Justificación y semblanza del Prof. Gonzalo Piédrola Gil. En: Jiménez Herrero F, Ribera Casado J, Gestal Otero JJ y Lázaro del Nogal M (eds). Libro homenaje al Prof. Piédrola. La Coruña: Fundación Pedro Barrié de la Maza; 1999. pp. 11-20.

Si desea citar nuestro artículo:

Ribera Casado JM. La Geriatría en la Real Academia Nacional de Medicina de España: cien años de encuentros poco conocidos y nada valorados. An RANM. 2023;140(03): 252-258. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev02

REVISIÓN

OLA DE CALOR Y MUERTE CARDIOVASCULAR EN JULIO 2022

HEAT WAVE AND CARDIOVASCULAR DEATH IN JULY 2022

José Ramón de Berrazueta Fernández¹¹. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cardiología**Palabras clave:**Ola de calor;
Muerte cardiovascular;
Golpe de calor;
Muerte súbita;
Insuficiencia cardiaca;
Ictus;
Trastornos del ritmo;
Hipertensión arterial.**Keywords:**Heat wave;
Cardiovascular death;
Heat stroke;
Sudden death;
Heart failure;
Stroke;
Rhythm disorders;
High blood pressure.**Resumen**

El Cambio Climático está condicionando elevaciones de temperatura por encima de los límites habituales en cada localidad. Cuando los aumentos de temperatura están por encima del percentil 95 y duran al menos 48 horas se califica de ola de calor. La elevación de la temperatura corporal condiciona una serie de respuestas internas, con liberación de mediadores y cambios en el tono vascular que conducen a una distribución inadecuado del flujo sanguíneo que a la larga conducen a isquemia miocárdica y distintos trastornos cardiovasculares, que inducen un aumento de muertes por esta causa.

Abstract

Climate Change is causing temperature rises above the usual limits in many locations. When temperature increases are above the 95th percentile for more than 48 hours, we have a heat wave. Elevation of body temperature conditions a series of internal responses, with the release of mediators and changes in vascular tone. This leads to an inadequate distribution of blood flow that eventually may lead to myocardial ischemia and various cardiovascular disorders, with a noticeable increase in deaths from this cause.

INTRODUCCIÓN

En 2019 murieron 55 millones de personas en todo el mundo, 17,7 millones (33%) fallecieron por Enfermedades Cardiovasculares (ECV). De ellas 8,89 millones lo hicieron por cardiopatía isquémica (infarto y sus complicaciones) y 6,19 millones por accidentes cerebro vasculares (ACVA) (1,2). Más de tres cuartas partes de las defunciones causadas por ECV en el mundo se producen en los países de ingresos bajos y medios. La ECV y otras enfermedades no transmisibles contribuyen a la mortalidad en estos países (3).

Ese año en EEUU fallecieron un millón de personas por ECV (4,5), en Europa 4,5 millones, 2 de ellos en la Unión Europea y en España 120.000 personas. En Cantabria en 2019 de los algo más de 6000 fallecimientos, un 26%, 1600 lo fueron por ECV. Estos números no lo dicen todo, conviene recordar que en Europa la ECV produce más muertes que el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, la diabetes, el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas y que uno de cada 8 hombres y una de cada 17 mujeres morirán antes de los 65 años por ECV.

Merece que recordemos también que en estos tres últimos años que hemos convivido con la pandemia

de COVID y su elevada mortalidad por cada muerte por esta enfermedad se han producido 3-4 muertes por ECV, y tanto en España como en el resto del mundo, en estos años de pandemia la primera causa de muerte ha seguido siendo la ECV (6,7).

En el momento de redactar este párrafo, 6 Setiembre 2023, se han confirmado 770.437.327 casos de COVID-19. Con 6.956.900 fallecimientos comunicados a la OMS, y en este momento se han administrado 13.500.122.024 dosis de vacunas (8).

SUPERVIVENCIA Y LÍMITES DE TEMPERATURA

La mayoría de la población humana y distintos animales, se han ido adaptado a vivir en climas y ambientes variados hasta localizarse mayoritariamente en las zonas más templadas del planeta, cercanas a los trópicos, donde la temperatura, uno de los determinantes principales del clima, no suele exceder en situaciones límites los 40 grados y con mínimas que rozan los 0°, lo que les han permitido un desarrollo fisiológico, conductual, y cultural característicos.

La temperatura ambiente es una de las fuentes que ayuda a mantener la temperatura corporal interna

o central dentro de un rango de pocos grados centígrados compatible con todas las funciones vitales. Como en todos los animales endotérmicos (generadores de calor interno) la otra fuente de calor la obtiene el organismo del metabolismo de los distintos principios que capta de la ingesta o por la actividad de los distintos sistemas orgánicos. Estos procesos termogénicos proporcionan una ganancia de calor.

La temperatura corporal se detecta en las neuronas termo sensibles del hipotálamo o termorreceptores centrales que regulan su actividad para tratar de mantener la temperatura central normal de 36 a 37° C. Si la temperatura ambiente es baja, y afecta al centro termorregulador, éste obliga al organismo a generar y mantener el calor reduciendo el flujo cutáneo y aumentando el músculo esquelético (convección). A la inversa, si la temperatura ambiente aumenta, el hipotálamo trata de mantener la temperatura central normal, redistribuyendo el flujo sanguíneo a la piel y produciendo sudoración en un intento de reducir la temperatura corporal (radiación).

En las respuestas de pérdida de calor intervienen también células termorreguladoras periféricas en la piel y en las mucosas oral y urogenital y otras señales no térmicas, como la deshidratación, y quimiorreceptores musculares que responde a metabolitos y citoquinas generados durante el ejercicio (9).

La temperatura corporal es asimétrica, el límite superior tolerado por el núcleo interno del organismo está a pocos grados centígrados del límite de supervivencia, que posiblemente está determinado por la desnaturalización de las proteínas reguladoras. El máximo térmico crítico es de 41,6° C a 42° durante 45 minutos a 8 horas que si se supera es prácticamente letal (10). A temperaturas aún más extremas (49°C a 50°C), todas las estructuras celulares se destruyen y se produce la muerte celular en menos de cinco minutos (11).

Cuando la temperatura corporal desciende de los 35 grados, el organismo se encuentra en hipotermia, baja el nivel de conciencia y el temblor incoercible es uno de los síntomas más evidentes, pero cuando alcanza temperaturas inferiores a 32 grados, cesan los temblores y puede producirse la parada cardiaca, que puede ser inevitable con temperaturas corporales inferiores a 26 grados. La falta de protección ante bajas temperaturas ambientales o la inmersión por debajo de 0° puede ser responsable de la muerte por congelación (12).

Por tanto las funciones fisiológicas se mantienen dentro de los rangos de temperatura corporal condicionados por la temperatura ambiente. Fuera de los límites con calor extremo o frío extremo, se pone en riesgo el mantenimiento de numerosas funciones vitales sin que existan mecanismos de adaptación que corrijan, fuera de esos límites, las funciones fisiológicas y con ello la vida (13).

CONTROL DE LA TEMPERATURA

Con el desarrollo económico y social, la temperatura exterior se amortigua por el control de la misma en la mayoría de los hogares, manteniendo temperaturas que la varían, para la mayoría entre los 17 y los 30° C. Fuera de esos límites de estabilidad térmica, la gente no vive cómodamente. Sin embargo estos límites pueden ser menores en caso de enfermedad o de edad avanzada, que hace a esta población más susceptible a los cambios térmicos extremos (14, 15).

Los adultos sanos poseen eficaces mecanismos reguladores del calor para hacer frente a los aumentos en la temperatura exterior hasta un determinado límite. El cuerpo puede aumentar la pérdida de calor radiante, por convección y evaporación por medio de la vasodilatación y transpiración. Las temperaturas elevadas causan varios síndromes clínicos, como la insolación, el agotamiento por calor, el síncope por calor y calambres por calor (16).

El ictus por calor severo ocurre cuando la temperatura corporal central supera los 40° C y desencadena un daño multiorgánico. El golpe de calor tiene una relación caso / mortalidad elevada, con una rápida progresión hasta la muerte (en cuestión de horas). En los supervivientes, se producen frecuentes secuelas con daño permanente en distintos sistemas orgánicos (17) que pueden causar grave daño funcional que aumenta el riesgo de muerte prematura.

La Agencia Estatal (Española) de Meteorología (AEMET) informó que el mes de Julio 2022, la temperatura media fue la más alta de las registradas en España, en cualquier mes desde 1961, tanto en la península como en Baleares. Además, fue el tercer mes de Julio más seco del siglo XXI, las precipitaciones no llegaron a alcanzar la mitad del valor normal. La temperatura media en la España peninsular fue de 25,6 °C, valor que queda 2,7° C por encima de la media de este mes (periodo de referencia: 1981-2010). Fue el mes de julio y el mes en general, más cálido desde el comienzo de la serie en 1961, habiendo superado en 0,2° C a julio de 2015, que era hasta ahora el más cálido de la serie (18).

Funcionalmente un aumento de temperatura por encima de las cifras normales en los registros durante un periodo más o menos prolongado se puede considerar una **Ola de Calor**. No hay una definición concreta de este término, pero se acepta en diferentes publicaciones, que tiene que ser un periodo de dos o más días consecutivos con niveles de temperatura en el percentil 90 o superiores a la estimada como normal en ese periodo (19).

Es importante fijar estos límites porque las olas de calor se acompañan de aumento de la mortalidad en la población. La AEMET ha señalado que la ola de calor de Julio 2022 fue excepcional en duración e intensidad, afectó a la España peninsular y

Baleares entre los días 9 y 26, y con dieciocho días de duración, se convirtió en la segunda ola de calor más larga desde que hay registros en España.

El Ministerio de Sanidad realiza desde 2004, un sistema de Monitorización de la Mortalidad (MoMo) desarrollado por el Instituto Carlos III, con registro diario de todas las causas de muerte, dentro del plan de acciones preventivas contra los efectos de las temperaturas excesivas. Desde el 01 de enero hasta finalizar el 2020 MoMo identificó a nivel nacional una mortalidad observada de 498.059 casos, se habían estimado 424.836 muertes, siendo el exceso de defunciones por todas las causas de 73.222 casos de los que 2.152 defunciones fueron atribuibles al aumento de temperatura.

El año 2021 las muertes observadas fueron 452.053 frente a 422.743 estimadas, el exceso por todas las causas fue de 29.310, de ellas 3.550 atribuibles a temperatura.

El año 2022 las muertes observadas fueron 460.836 frente a 427.712 estimadas, con 33.124 en exceso por todas las causas de ellas 5.876 atribuibles a temperatura.

En el registro de 2022 se produjo un exceso de 33.124 fallecimientos. El hecho de convivir con la pandemia de COVID, que seguía produciendo más de 100 fallecimientos diarios, dejó aún un exceso de 5.876 fallecimientos atribuibles al aumento de temperatura, siendo en el mes de Julio 2022 de 2.217 el exceso de fallecimientos en toda España. El segundo mes con exceso significativo por este motivo fue Agosto con 1.602 muertes.

En Cantabria se esperaban, hasta finalizar Agosto 2022, 3.973 fallecimientos pero hubo 4.757, con un exceso de 784, Al igual que en el resto del Estado, el mes con mayor exceso de mortalidad por todas las causas fue Julio con un exceso de 216 de los 694 fallecimientos observados. Se han atribuido 58 a infección por el COVID, y un caso fue certificado por los médicos como secundario a la acción directa del calor, y puede explicarse si ocurrió un golpe de calor. Por lo que parece que quedaron 157 casos sin clara explicación. Aunque no tiene porqué ser así (20).

ELEVACIÓN TEMPERATURA Y MUERTE CARDIOVASCULAR

La relación de los cambios de temperatura con las ECV es algo bien conocido. En numerosas publicaciones científicas y en cualquier zona del mundo, se ha demostrado una relación en forma de U, V o J entre la temperatura y las ECV. En general, se sabe que cuando la temperatura se mantiene en niveles promedios, se producen menos complicaciones CV, mientras que en las temperaturas extremas, altas o bajas, aumentan significativamente dichas complicaciones, los ingresos hospitalarios y la mortalidad CV. Otra situación que agrava la respuesta a la elevación de la temperatura es el aumento

paralelo de la humedad, que agrava la tolerancia del organismo al calor en algunos lugares, con un aumento significativo del trabajo cardiaco, la ventilación y la sudoración en condiciones en las que se reduce la tensión arterial, por vasodilatación periférica, y aumenta la frecuencia cardiaca por la estimulación simpática (21).

En la ola de calor de 2010 en Quebec, se alcanzaron temperaturas máximas de 33,3 a 34,8 ° C durante 2,9 días (percentil 95 de la temperatura máxima). Se produjo un aumento del 33% de las muertes globales. Como país con altos niveles de ingresos económicos ya se habían producido avances en la climatización en domicilios y lugares públicos, lo que redujo la mortalidad. En otras regiones en situación similar de aumento de temperatura, la mortalidad llegó a multiplicarse por seis (22).

Durante el verano de 2018, el verano más caluroso registrado en 146 años de observaciones meteorológicas en el sur de Quebec, se notificaron un exceso de 86 muertes posiblemente relacionadas con el calor en las nueve regiones afectadas por la ola de calor y también aumentos significativos en las hospitalizaciones. Pero estos impactos sobre la mortalidad y la morbilidad fueron inferiores a los experimentados en julio de 2010 (23).

REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD EN LAS OLAS DE CALOR

Esta menor tasa de mortalidad trece años después, se debió a que se había extendido la instalación de **unidades de aire acondicionado**. Estas instalaciones están muy extendidas en muy pocos países. En Japón y Estados Unidos, están instaladas en más del 90% de los hogares, frente a países con escasos recursos y otros con temperaturas medias no extremas, donde no alcanzan al 8% de la población. Es difícil extender una medida que supone alcanzar el 75% de la demanda anual de electricidad en un breve periodo de tiempo, en cualquier país salvo en los dos comentados (24).

Sin embargo mientras no se consiga frenar el cambio climático y reducir los incrementos medios de temperatura ambiente y la aparición de olas de calor, estas se pueden mitigar en los países con bajos recursos donde no es posible la instalación masiva de unidades de aire acondicionado, lo que no hace más que ahondar la diferencia entre países en los extremos económicos. Pero se deben extender medidas con menos consumo eléctrico en países con escasos recursos y en muchos países europeos, modificando la estructura de las nuevas edificaciones con ventanas diseñadas para capturar la luz solar en invierno y que sirvan de cortinas de protección solar en verano. Con mejor aislamiento térmico de los nuevos edificios. O manteniendo medidas tradicionales como “techos frescos”, con superficies blancas que permiten resistir a la entrada del calor y quizá la medida más rentable sean los ventiladores que extraen el calor interior y barren aire fresco en las habitaciones (25).

RELACIÓN DE AUMENTO DE TEMPERATURA AMBIENTE Y MUERTE CARDIOVASCULAR

La sobre elevación de la temperatura ambiente induce, como ya hemos comentado, cambios en el organismo que llevan a la descompensación CV. Los mecanismos termorreguladores hacen aumentar el flujo sanguíneo a la piel para aliviar el calor con la transpiración y el sudor, lo que aumenta el volumen minuto, y favorece el desencadenamiento de isquemia miocárdica en individuos susceptibles y con ello una cadena de complicaciones CV que pueden llevar a la muerte del paciente.

En numerosos estudios se han descrito el aumento de estas complicaciones CV en las olas de calor, tales como la muerte súbita (MS) que aumenta hasta un 14%. EL grupo Israelí encontró una clara correlación entre los casos de MS extrahospitalaria (MSEH) y las condiciones meteorológicas más duras con un aumento extremo de temperatura y baja humedad, en las 72 h anteriores a una MSEH en comparación con la mediana local de 21 ° C. (26). En Australia las olas de calor se asociaron también con un aumento significativo en la incidencia de MSEH. Cuando el aumento estuvo en un percentil 95 de la temperatura anual, el riesgo de MS aumentó 1,25 veces, mientras que si el umbral de calor aumentaba al percentil 99, el riesgo relativo de MS aumentó a 1,48. (27).

La insuficiencia cardiaca aumentó un 22% en Roma en los periodos de máximo calor entre los años 2000 a 2004 (28). También se doblaron los casos de ictus por isquemia o hemorragias cerebrales en ciudades chinas, que concurren con más trastornos del ritmo cardiaco y más descompensaciones de hipertensión arterial y todo ello con mayor mortalidad (29).

Por tanto durante las épocas de mayor calor las causas que elevan la mortalidad son principalmente complicaciones CV, las mismas que se producen ordinariamente, pero en una parte de la población más susceptible de sufrir estas complicaciones en las olas de calor, como son los pacientes que padecen previamente una ECV, o personas de edad avanzada sin diagnóstico previo de ECV. También, con las temperaturas elevadas son más frecuentes las muertes CV en mujeres, que normalmente tienen menor incidencia de estas enfermedades, y por último también, como otros muchos desastres, la mortalidad por calor aumenta en poblaciones con bajos recursos. Todas estas complicaciones suelen ocurrir muy rápidamente y en gran número fuera del hospital y cuando se producen los fallecimientos son 24 a 48 horas más tarde del inicio de las temperaturas más elevadas (29).

Sin embargo aunque el calor sea el motivo indirecto que desencadena estas muertes CV, muy pocos fallecimientos tienen el diagnóstico causal exclusivo del calor. Los casos como el único certificado en Cantabria en el mes de Julio 2022 por exposición al calor, no precisan ninguna

patología de base concomitante. El calor extremo en distintas circunstancias, puede conducir a un **Golpe de Calor**. En respuesta a la elevada temperatura periférica y una inadecuada hidratación, se produce un trastorno en la transpiración, que conduce a un aumento de la temperatura central por encima de los 40°C, alterando la respuesta del núcleo termorregulador central, activando una serie de mediadores inflamatorios con expresión de citoquinas inflamatorias que conducen a un daño endotelial, activación de células endoteliales y liberación factores vasoactivos como óxido nítrico y endotelinas, y favoreciendo una trombosis microvascular difusa. Se producen síntomas por alteración del sistema nervioso central como delirio, convulsiones, o coma, junto con agotamiento, sed, debilidad, cefaleas y situación crítica que evoluciona rápidamente a una situación irreversible con fallecimiento del paciente (30)

En **conclusión** el exceso de fallecimientos en la ola de calor del mes de Julio 2022 tanto en España como en Cantabria, aparte de los casos por COVID 19, para el resto de casos, la explicación no hay que buscarla en causas extrañas, se ha acelerado la descompensación de las ECV en una población susceptible que han soportado unas temperaturas ambientes extraordinariamente elevadas durante un tiempo muy prolongado.

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. Organización Mundial de la salud. Enfermedades cardiovasculares. Datos y cifras. Recuperado 22 diciembre 2023 www.who.int › Acceso › Centro de prensa › Notas descriptivas › Detalle)
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982-3021.
3. Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las Américas 2013-2019. Recuperado el 22 de Diciembre 2023. Plan Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2020-2025: La equidad, el corazón de la salud. <https://www.paho.org/es>
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart

- disease and stroke statistics, 2020 update: a report from the American Heart Association, 15-29 Jan 2020. *Circulation*. 2020; 141: e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
5. GBD US Health Disparities Collaborators. Cause-specific mortality by county, race, and ethnicity in the USA, 2000 -19: a systematic analysis of health disparities. *The Lancet*. 2023; 402(10407): 1065-1082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01088-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01088-7)
 6. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022. Informes, Estudios e Investigación, 2023. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf
 7. National Center for Health Statistics. The Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD) www.healthdata.org/research-analysis/about-gbd
 8. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related sustainable development goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://iris.who.int/handle/10665/352137>. Licencia: CC BY-NCSA 3.0 IGO
 9. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008; 88: 1379-1406.
 10. Bynum GD, Pandolf KB, Schuette WH et al. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am J Physiol*. 1978; 235: R228-R236.
 11. Buckley IK. A light and electron microscopic study of thermally injured cultured cells. *Lab Invest*. 1972; 26: 201-209.
 12. Romanovsky AA. Thermoregulation: Some concepts have changed: Functional architecture of the thermoregulation system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292: R37-R46. <http://www.the-aps.org/publications/ajpregu>
 13. Ballester J, Quijal-Zamorano M, Méndez Turribiates RF et al. Heat-related mortality in Europe during the summer of 2022. *Nat Med*. 2023; 29(7): 1857-1866. doi: 10.1038/s41591-023-02419-z
 14. Gutiérrez-Pesquera LM, Tejedo M, Olalla-Tárraga MA, Duarte H, Nicieza, Solé AM. Testing the climate variability hypothesis in thermal tolerance limits of tropical and temperate tadpoles. *Biogeography*. 2016; 43: 1166-1178.
 15. Somero G.N. Linking biogeography to physiology: Evolutionary and acclimatory adjustments of thermal limits. *Front Zool*. 2005; 2(1): 1.
 16. Kilbourne EM. Illness due to thermal extremes. En: Last JM, Wallace RB, eds. *Public Health and Preventative Medicine*. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange.1992. pp. 491-501.
 17. Dematte JE, O'Mara K, Buescher J et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med*.1998; 129: 173-181.
 18. Agencia Estatal de Meteorología. Avance Climático Nacional de julio de 2022. Temperatura.
 19. Kovats RS, Hajat, S. Heat stress and public health: a critical review. *Annu Rev Public Health*. 2008; 29: 41-55.
 20. Informes MoMo 2022. Monitorización de la mortalidad diaria por todas las causas y atribuible a temperatura. Situación a 28 de diciembre de 2022.
 21. Henderson MET, Brayson D, Halsey LG. The cardio-respiratory effects of passive heating and the human thermoneutral zone. *Physiol Rep*. 2021; 9(16): e14973. doi: 10.14814/phy2.14973. PMID: 34409765.
 22. Bustinza R, Lebel G1, Gosselin P, Bélanger D, Chebana F. Health impacts of the July 2010 heat wave in Québec, Canada. *BMC Public Health*. 2013; 13: 56. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/56>. 18
 23. Lebel G, Dubé M, Bustinza R. Surveillance des impacts des vagues de chaleur extreme sur la santé au Québec à l'été 2018. Institut National de Santé Publique du Québec. INSPQ. Recuperado 22 Dic 2023. <https://inspq.qc.ca/bise/surveillance-des-impacts-des-vagues-dechaleur-extreme-sur-la-sante-au-quebec-l-ete-2018>.
 24. Sherman P, Lin H, McElroy M. Projected global demand for air conditioning associated with extreme heat and implications for electricity grids in poorer countries. *Energ Buildings*. 2022; 268: 112198.
 25. Jay O, Capon A, Berry P et al. Reducing the health effects of hot weather and heat extremes: From personal cooling strategies to green cities. *Lancet*. 2021; 398: 709-724.
 26. Kranc H Novack V, Shtein A, Sherman RE, Novack L. Extreme temperature and out-of-hospital cardiac-arrest: Nationwide study in a hot climate country. *Environ Health*. 2021; 20(1): 38.
 27. Doan TN, Wilson D, Rashford S, Bosley E. Ambient temperatures, heatwaves and out-of-hospital cardiac arrest in Brisbane, Australia. *Occup Environ Med*. 2021 Jan 12:oemed-2020-107018. doi: 10.1136/oemed-2020-107018. Epub ahead of print. PMID: 33436382.
 28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of heat waves on mortality-Rome, Italy, June-August 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(17): 369-371. PMID: 15129195.
 29. Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309: H1793-H1812.
 30. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1978-1988. doi: 10.1056/NEJMra011089

Si desea citar nuestro artículo:
Berrazueta-Fernández JR. Ola de calor y muerte cardiovascular en Julio 2022. *An RANM*. 2023;140(03): 259–263. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev03

INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE: DE LA ANATOMÍA A LA FUNCIÓN

TRICUSPID INSUFFICIENCY: FROM ANATOMY TO FUNCTION

José Luis Zamorano Gómez¹

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

Palabras clave:

Insuficiencia tricúspide;
Ventrículo derecho.

Keywords:

Tricuspid regurgitation;
Right Ventricle.

Resumen

La insuficiencia tricúspide (IT) es un hallazgo frecuente durante el examen ecocardiográfico. Sin duda es una enfermedad de mal pronóstico. Se ha descrito una supervivencia a un año para pacientes con IT grave del 63 %, independientemente de otras condiciones concomitantes como la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o el aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar. Sin embargo, los datos sobre la importancia del pronóstico según la etiología y la evaluación cuantitativa de la gravedad son escasos.

La ecocardiografía transtorácica es la principal herramienta de diagnóstico para determinar la etiología y la gravedad de la IT. Se recomiendan enfoques multiparamétricos cuantitativos, en lugar de cualitativos, para evaluar la gravedad de la IT, como la estimación de la vena contracta, el orificio regurgitante efectivo y el área del chorro regurgitante. Sin embargo, un ensayo reciente sobre la viabilidad de los dispositivos transcáteter ha demostrado que la clasificación actual de IT podría fallar a la hora de estratificar a los pacientes con IT de naturaleza “torrencial”, que parecen tener un pronóstico diferente en comparación con los pacientes con IT grave. Recientemente se ha publicado una nueva clasificación basada en una evaluación ecocardiográfica multiparamétrica cuantitativa, que incluye los grados de masivo y torrencial.

La corrección quirúrgica de la IT aislada sigue siendo el procedimiento con mayor mortalidad entre los procedimientos quirúrgicos valvulares. Por lo tanto, los datos sobre el pronóstico de diferentes tipos y grados de pacientes con IT son obligatorios para poder estratificar mejor a nuestros pacientes y decidir el momento óptimo para la cirugía u otros procedimientos.

En esta revisión resumimos los datos epidemiológicos, anatómicos, diagnósticos y de nuevas alternativas terapéuticas que existen en este apasionante campo de la regurgitación tricúspide.

Abstract

Tricuspid regurgitation (TR) is a common finding during echocardiographic examination. It is undoubtedly a disease with a poor prognosis. One-year survival has been reported for patients with severe TR of 63% regardless of other concomitant conditions such as reduced left ventricular ejection fraction or increased pulmonary artery systolic pressure. However, data on the prognostic significance according to etiology and quantitative assessment of severity are scarce.

Transthoracic echocardiography is the main diagnostic tool to determine the etiology and severity of TR. Quantitative, rather than qualitative, multiparametric approaches are recommended for assessing TR severity, such as estimation of vena contracta, effective regurgitant orifice, and regurgitant jet area. However, a recent trial on the feasibility of transcatheter devices has shown that the current classification of TR may fail to stratify patients with TR of a “torrential” nature, who appear to have a different prognosis compared to patients with severe IT. A new classification has recently been published based on a quantitative multiparametric echocardiographic evaluation, which includes the degrees of massive and torrential. Surgical correction of isolated TR continues to be the procedure with the highest mortality among valve surgical procedures. Therefore, data on the prognosis of different types and grades of TR patients are mandatory in order to better stratify our patients and decide the optimal timing for surgery or other procedures.

In this review we summarize the epidemiological, anatomical, diagnostic data and new therapeutic alternatives that exist in this exciting field of tricuspid regurgitation.

Autor para la correspondencia

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

ANATOMÍA DE LA VÁLVULA TRICÚSPIDE

La válvula tricúspide está compuesta generalmente por tres velos tricúspides: el velo anterior que es el de mayor tamaño y movilidad, el velo posterior (situado anatómicamente en una posición más inferior) que puede tener varios festones, y el velo septal que habitualmente es de menor tamaño y tiene menor movilidad. La válvula en sí es parte de una estructura compleja que también incluye las cuerdas tendinosas, habitualmente dos músculos papilares y el miocardio auricular y ventricular derechos. La válvula tricúspide es la válvula cardíaca de mayor superficie (de 7 a 9 cm²). Se sitúa en una posición más anterior y apical dentro del corazón, entre la aurícula derecha (AD) y el ventrículo derecho (VD)(1,2).

El anillo tricúspideo tiene una forma elíptica y no plana en individuos sanos. La parte posteroseptal es la "más baja" (hacia el vértice del ventrículo derecho) y la parte anteroseptal es la "más alta", más cerca del tracto de salida del ventrículo derecho y de la válvula aórtica. Con la presencia de Insuficiencia tricúspide (IT), el anillo se vuelve plano, dilatándose principalmente en dirección septal-lateral, lo que da como resultado una forma más circular. Cuanto más grave es la regurgitación, más plano y circular se vuelve el anillo tricúspide. El anillo septal está relativamente a salvo de la dilatación, ya que es parte del esqueleto fibroso y del tabique. El correcto funcionamiento de la tricúspide depende de la integridad de sus principales componentes que son los velos tricúspides, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares y el anillo tricúspide (encontrándose la AD y el VD anclados al mismo) (3).

El anillo tiene una estrecha relación con dos estructuras importantes que pueden lesionarse al realizar una cirugía. El haz de His cruza el segmento septal del anillo tricúspide aproximadamente a 5 mm de la comisura anteroseptal. En este punto, el haz perfora el tabique membranoso en dirección posterior para alcanzar la cresta del tabique muscular. La arteria coronaria derecha discurre por el surco aurículo-ventricular, a unos pocos milímetros del segmento descendente (posterior) del anillo tricúspide (3).

En cuanto a los músculos papilares, el músculo papilar anterior habitualmente da cuerdas a los velos anterior y posterior, y el músculo papilar posterior a los velos septal y posterior. El músculo papilar septal puede ser pequeño, múltiple o incluso ausente, pudiendo surgir las cuerdas directamente desde la pared septal hasta el velo anterior y septal. También puede haber cuerdas tendinosas accesorias que van desde la valva septal a la banda moderadora o a la pared libre del VD. El anillo tricúspide es una estructura dinámica que se modifica a lo largo del ciclo cardíaco, la cantidad de tejido fibroso que lo compone es menor a nivel de su pared libre. Tiene forma de D, con un segmento en forma de C a nivel de la pared libre de la aurícula y VD y otro más recto próximo al septo. La válvula tricúspide se encuentra en íntima relación estructuras anatómicas como el seno coronario o la arteria coronaria derecha.

INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE. CONCEPTO.

La insuficiencia tricúspide (IT) se produce cuando la válvula tricúspide no se cierre de forma correcta durante la sístole ventricular, dando lugar a la regurgitación de sangre hacia la AD. Durante años no se ha dado importancia a la presencia de IT, pero en la actualidad sabemos que la presencia de una IT significativa se asocia con elevada morbi-mortalidad. Además, su prevalencia está aumentado debido al envejecimiento de la población, la elevada incidencia de fibrilación auricular (FA) y la supervivencia de pacientes que en el pasado fueron sometidos a intervención valvular izquierda (4).

Los datos limitados disponibles sobre la historia natural de la IT primaria sugieren que la IT grave tiene un mal pronóstico, incluso si puede ser bien tolerada funcionalmente durante años. En cuanto a la insuficiencia valvular izquierda, puede producirse una carga prolongada de sobrecarga de volumen. En disfunción ventricular y daño miocárdico irreversible. La válvula tricúspide inestable (clásicamente asociada con IT grave) se asocia con una menor supervivencia y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. La IT secundaria puede disminuir o desaparecer a medida que mejora la insuficiencia del VD, tras el tratamiento de la causa etiológica. Sin embargo, la IT puede persistir incluso después de una corrección exitosa de las lesiones del lado izquierdo. Predecir la evolución de la IT funcional tras el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía mitral sigue siendo difícil. La hipertensión pulmonar, el aumento de la presión y la dimensión del VD, la función reducida del VD, la FA, los cables del marcapasos y la gravedad de la deformación de la válvula tricúspide (diámetro del anillo tricúspide, altura de coaptación) son factores de riesgo importantes para la persistencia o el empeoramiento tardío de la IT (5).

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE

La insuficiencia tricúspide (IT) puede ser consecuencia de una patología primaria (orgánica) de las valvas valvulares o, más comúnmente, como consecuencia secundaria (funcional) de la dilatación del ventrículo derecho y del anillo tricúspide en el contexto de hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha (6).

En el mundo no desarrollado, la fiebre reumática sigue siendo la causa más frecuente de enfermedad de la válvula tricúspide, lo que provoca cicatrización de las valvas y/o cuerdas tendinosas, con la consiguiente restricción de la movilidad de las valvas. Las lesiones combinadas estenóticas y regurgitantes de diversos grados de severidad son las más comunes (a menudo en asociación con enfermedad de la válvula mitral) siendo la estenosis tricúspide aislada o la IT pura son raras.

La IT primaria puede tener una base congénita, ya sea como una lesión aislada o en asociación con defectos del canal auriculoventricular, aneurismas del tabique ventricular o un componente de la anomalía de Ebstein. El prolapso de la válvula tricúspide como resultado del cambio mixomatoso de las valvas de la válvula y las cuerdas tendinosas es relativamente inusual y a menudo se asocia con cambios similares que afectan la válvula mitral y con defectos del tabique interauricular.

La IT primaria es una manifestación común del síndrome carcinoide en la que se depositan placas carcinoides fibrosas de color blanco en el endocardio de las cúspides valvulares y las cámaras cardíacas, y en la íntima de las grandes venas y el seno coronario. Estos tienen propensión a las superficies ventriculares de la válvula tricúspide, lo que resulta en adherencia a la pared libre del ventrículo derecho y a IT. Otras causas adquiridas comunes de IT primaria son la endocarditis infecciosa (observada con mayor frecuencia en drogadictos intravenosos con infección estafilocócica o en pacientes con marcapasos o cables del dispositivo en el lado derecho), traumatismos directos o no penetrantes. Las causas más raras incluyen fármacos (metiserpidas), tumores cardíacos (particularmente mixoma auricular derecho), fibrosis endomiocárdica y el lupus eritematoso sistémico (7).

La IT secundaria se puede observar en pacientes con hipertensión ventricular derecha secundaria a cualquier forma de enfermedad vascular cardíaca o pulmonar y refleja la presencia y gravedad de la insuficiencia ventricular derecha. Las causas más comunes son la valvulopatía izquierda (generalmente mitral) operada o no operada, el infarto del ventrículo derecho (secundario a cardiopatía isquémica) y las miocardiopatías así como la hipertensión pulmonar que surge como patología primaria o como consecuencia secundaria de una cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar grave.

Recientemente se ha descrito una nueva clasificación de la IT que permite simplificar y unificar lo previamente descrita. Clasifica la IT en primaria cuando la afectación se encuentra a nivel de la estructura de la válvula tricúspide (en torno al 10-15% de los casos), secundaria cuando la morfología de la válvula tricúspide es normal pero existe dilatación anular o tethering valvular (en torno al 80% de los casos). Esta insuficiencia secundaria se divide así mismo en atrial o ventricular. Una tercera categoría de IT es la asociada a dispositivos intracardiaco (en torno al 5% de los casos) (8).

La IT relacionada con dispositivos cardíacos incluyen los Defibriladores (DAI), Resincronizadores (CRT) así como marcapasos cardíacos con o sin cables. Los DAI transvenosos, los dispositivos CRT y los marcapasos generalmente se implantan con un cable que cruza la válvula y se ancla en el VD. Múltiples informes han descrito interferencias entre los cables y el aparato de tricúspideo, lo que provoca que el propio marcapasos produzca IT o, más raramente, provoque una estenosis tricúspide.

Si bien en muchos pacientes coexisten dispositivos (CIED) e IT (IT asociada a CIED), se debe asumir una relación causal cuando aparece o empeora una IT preexistente de cualquier grado después de la inserción del cable ventricular en comparación con un estudio ecocardiográfico basal adquirido cerca de la implantación. En ausencia de una ecocardiografía inicial, la demostración de la interacción entre el cable fijo y la valva, posiblemente incluyendo la remodelación fibrótica de la valva afecta, también es suficiente para diagnosticar IT relacionada con dispositivos (9).

La IT asociada al implante de dispositivos es un problema frecuente tras la implantación. En 1974, una autopsia reveló por primera vez una IT relacionada con el cable debido a la perforación de la valva anterior tricúspide con posterior hospitalización por insuficiencia cardíaca. En 1980, Gibson et al. describieron un caso de sospecha de IT aguda relacionada con marcapasos que se asumió fue causada por la interferencia del cable con la coaptación normal de la valva y se asoció con un nuevo soplo sistólico; se retiró el cable y se reposicionó uno nuevo con resolución del soplo. Desde entonces, debido a la heterogeneidad de la metodología de investigación y de la población analizada, los estudios han reportado una prevalencia extremadamente variable de IT asociada a marcapasos que oscila entre el 7% y el 30% de los pacientes. Es importante destacar que en la literatura se han utilizado diferentes técnicas ecocardiográficas (la IT relacionada con dispositivos es más difícil de diagnosticar mediante ecocardiografía), diversas definiciones de IT postprocedimiento "significativa" y métodos de clasificación de IT inconsistentes. En varios de estos informes no se realizó una evaluación específica del mecanismo de la IT y en muchos de ellos faltaba la ecocardiografía transtorácica previa al procedimiento para evaluar la gravedad inicial de la IT (10,11).

En un reciente estudio de cohorte prospectivo multicéntrico español a gran escala, la IT relacionada con marcapasos representó el 5% de todos los casos de IT grave. En un metanálisis, Tatum R et al. informaron que la colocación de cables DAI y marcapasos se asocia con un empeoramiento de la IT después del procedimiento en aproximadamente el 20% de los pacientes con una tasa total de IT al menos moderada en el 41% de los pacientes en un período de seguimiento medio de 7,5 meses. Riesenhuber et al informaron un mayor riesgo de desarrollo de IT en pacientes con VD dilatado sometidos a implantación de marcapasos y confirmaron una supervivencia reducida en pacientes con IT de nueva aparición (5).

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE

La IT se evalúa más comúnmente mediante ecocardiografía transtorácica. Esta modalidad está ampliamente disponible, tiene una alta resolución temporal y proporciona pistas importantes

sobre la etiología y los mecanismos en la mayoría de los pacientes. En pacientes con IT significativa, la ecocardiografía transesofágica puede agregar aspectos adicionales con respecto a la etiología y el mecanismo, así como la probabilidad de éxito de la estrategia de tratamiento. La IT es a menudo dinámica y su gravedad varía según el contexto en el que debe integrarse en la evaluación. La evaluación de la IT se basa en métodos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos. Se recomiendan mediciones rutinarias de múltiples parámetros como la vena contracta, el área efectiva del orificio regurgitante y el volumen regurgitante. El conocimiento de las limitaciones metodológicas, como la suposición geométrica de un orificio circular por la isovelocidad proximal, son clave para la correcta interpretación de los hallazgos (12-14).

La ecocardiografía sigue siendo la principal modalidad de imagen para diagnosticar la etiología y la gravedad de la enfermedad. Una vena contracta $\geq 0,7$ cm, un área de orificio regurgitante efectiva (EROA) de $\geq 0,40$ cm² y un volumen regurgitante ≥ 45 ml se califican como graves. A pesar de las directrices que recomiendan un enfoque multiparamétrico y semicuantitativo o cuantitativo la mayoría de los médicos siguen utilizando parámetros cualitativos, lo que contribuye al importante infra diagnóstico de la enfermedad grave (13-14).

Al final de la historia natural de la enfermedad, los pacientes no responden a los diuréticos y presentan signos de insuficiencia cardíaca derecha grave y bajo flujo. Estos pacientes en etapa terminal pueden tener lo que se ha denominado IT “masiva”.

El ensayo SCOUT (Sistema de anuloplastia percutánea de la válvula tricúspide para la regurgitación tricúspide funcional crónica sintomática) encontró, en promedio, una reducción cuantitativa efectiva del área del orificio regurgitante (EROA) de $-0,22 \pm 0,29$ mm² (el equivalente a un grado completo). Sin embargo, el EROA cuantitativo inicial fue de $0,85 \pm 0,22$ mm² y el EROA resultante fue de $0,63 \pm 0,29$ mm². Por lo tanto,

los esquemas de clasificación actuales para la IT no tienen en cuenta la naturaleza “torrencial” de la IT en los pacientes que actualmente se inscriben en estos ensayos.

A pesar de reducir la gravedad de la IT seguía hablándose de reducción de “IT grave” a “IT grave”. El ensayo SCOUT demostró que la reducción cuantitativa equivalente de un “grado” de IT se asoció con un aumento en el volumen sistólico anterior y dio como resultado mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes. Aunque los resultados a muy largo plazo relacionados con las reducciones transcáteter de la IT aún no están disponibles, los estudios de historia natural sugerirían que cualquier reducción en la gravedad de la IT puede estar asociada con una disminución de la mortalidad. Por lo tanto, parece razonable pensar que no todos los grados “graves” de IT tendrán el mismo pronóstico y definir estos grados será importante para determinar los resultados en ensayos futuros.

Para caracterizar mejor la gravedad de la IT que actualmente se trata con varios dispositivos transcáteter hemos propuesto aumentar los grados para incluir muy grave (o masiva), así como torrencial (Tabla 1). Los límites para estos grados se basan en los rangos de valores de los grados actuales de leve o moderado. El ensayo SCOUT también demostró que el método tradicional de superficie de isovelocidad proximal (PISA) subestima el método cuantitativo para evaluar el área efectiva del orificio regurgitante (EROA) y se deben considerar diferentes puntos de corte.

A medida que se prueban nuevos dispositivos en ensayos clínicos, la evaluación del éxito del procedimiento puede basarse en parte en la reducción de la gravedad de la IT, similar a los ensayos para la insuficiencia mitral. El nuevo esquema de clasificación incorpora nuestro conocimiento actual sobre la gravedad inicial de la enfermedad y la reducción clínicamente relevante de la gravedad de la IT con la intervención transcáteter (15).

Tabla 1.- Nueva clasificación de la severidad de la insuficiencia tricúspide.

Variable	Leve	Moderada	Severe	Masiva	Torrencial
VC (biplano)	<0.3	0.3-0.69	7-13 mm	14-20 mm	≥ 21 mm
EROA (PISA)	< 20 mm ²	20-39 mm ²	40-59 mm ²	60-79mm ²	≥ 80 mm ²
3D VC o Quantitative EROA*			75-94 mm ²	95-114 mm ²	≥ 115 mm ²

VC = vena contracta, EROA = Área Orificio regurgitante , 3D VCA = Área contracta tridimensional

TRATAMIENTO

El tratamiento actual para la insuficiencia tricuspídea (IT) consiste principalmente en un tratamiento médico óptimo que incluye principalmente diuréticos o cirugía. Sin embargo, la mortalidad quirúrgica de las intervenciones aisladas de la válvula tricúspide sigue siendo más alta que la de cualquier otra cirugía valvular única. A pesar del bajo riesgo de reparación tricúspide adicional en el momento de la cirugía de la enfermedad del lado izquierdo y la recomendación actual de las guías de intervenir con dilatación anular incluso en ausencia de IT grave, la cirugía combinada de las válvulas cardíacas izquierda y derecha sigue estando infrutilizada. Además, a medida que se tratan más enfermedades de la válvula izquierda con terapias transcáteter, el impacto negativo de la IT en la supervivencia de estos pacientes ha subrayado la importancia de desarrollar soluciones transcáteter para la IT (16,17).

El tratamiento de la válvula tricúspide se puede realizar con diferentes enfoques quirúrgicos e intervencionistas. La elección entre las diferentes opciones debe depender del mecanismo subyacente de la regurgitación y de las condiciones del paciente y la etiología de la enfermedad. Las condiciones clínicas están influyendo en la elección entre soluciones quirúrgicas e intervencionistas. La evaluación anatómo-funcional de la válvula tricúspide cobra primordial importancia para elegir entre reemplazo o reparación. En pacientes con una anatomía adecuada para la reparación, los detalles de la anatomía y la función de los componentes de la válvula pueden influir en la estrategia de reparación y las técnicas utilizadas (18).

La evaluación del mecanismo de regurgitación es fundamental a la hora de establecer la estrategia terapéutica. En el caso de la IT funcional, los componentes principales de la regurgitación valvular son la dilatación anular y el anclaje de las valvas. Según la disfunción más prevalente, se utilizarán una o más acciones correctivas para restablecer la competencia valvular. El reemplazo valvular se prefiere en pacientes en los que la disfunción o la distorsión geométrica del aparato es más avanzada y se prevé que la reparación valvular será ineficiente o poco duradera.

En pacientes de bajo riesgo, la cirugía sigue siendo el tratamiento de referencia de la insuficiencia tricuspídea funcional. Cuando se realiza en pacientes sin comorbilidades y con función ventricular derecha conservada y sin insuficiencia orgánica, la cirugía se asocia con baja morbilidad, mortalidad y resultados duraderos. La anuloplastia es el tratamiento más común, sin embargo, se ha asociado con fracaso en caso de anclaje de las valvas y disfunción/remodelación del ventrículo derecho. En este caso, se utilizan procedimientos adicionales (como el aumento de valvas) para mejorar la durabilidad a corto y largo plazo. La reparación de anomalías congénitas complejas (p. ej., anomalía de Ebstein) o IT por endocarditis solo es posible con un abordaje quirúrgico.

Dado el alto perfil de riesgo de las reintervenciones, a menudo se prefiere una solución definitiva, aunque las nuevas soluciones intervencionistas pueden influir en la elección en el futuro (19).

En cuanto a la técnica quirúrgica, la anuloplastia es clave para la cirugía de la IT. Se observan mejores resultados a largo plazo con los anillos protésicos que con la anuloplastia con sutura, siendo la incidencia de IT residual, respectivamente, del 10% frente al 20-35% a los 5 años. La experiencia actual favorece el uso de la anuloplastia con anillo para los casos graves relacionados con la IT. Cuando la válvula tricúspide está significativamente deformada, pueden ser útiles los procedimientos complementarios de la válvula tricúspide con el objetivo de reducir la IT postoperatoria residual. En formas más avanzadas de anclaje y dilatación del VD, se debe considerar el reemplazo valvular. Actualmente se prefiere el uso de bioprótesis grandes en lugar de válvulas mecánicas.

La reintervención de la válvula tricúspide en casos de IT persistente después de la cirugía de la válvula mitral conlleva un alto riesgo, principalmente debido a la condición clínica del paciente (incluyendo la edad y el número de intervenciones cardíacas previas) y puede tener malos resultados a largo plazo relacionados con la presencia de disfunción irreversible del VD antes de la reoperación.

Más recientemente los procedimientos percutáneos en el tratamiento de la IT se están abriendo paso. La imagen es la piedra angular de todas las decisiones relacionadas con los procedimientos intervencionistas, particularmente en caso de reparación. En este caso, la intervención se dirige a la lesión culpable con un único dispositivo que actúa sobre un único elemento disfuncional, frente a la cirugía en la que son habituales los procedimientos combinados. En la última década se han introducido una gran cantidad de dispositivos para imitar cualquier procedimiento quirúrgico mediante un catéter. La mayoría de los procedimientos aún están en investigación, mientras que algunos enfoques intervencionistas se están volviendo muy comunes. La mayor experiencia está relacionada con la reparación transcáteter de borde a borde (TEER) utilizando los sistemas MitraClip o Pascal. La mayoría de los pacientes pueden tratarse mediante el método TEER; sin embargo, los primeros datos muestran que los pacientes con anillo dilatado y grandes espacios de coaptación, así como los pacientes con IT torrencial, no son buenos candidatos. Algunos dispositivos de anuloplastia están disponibles y podrían usarse como procedimiento independiente en pacientes con dilatación anular. Los principales factores relacionados con el éxito del procedimiento son el tamaño del anillo, la ausencia de movimiento restringido de las valvas y la distancia del anillo a la arteria coronaria derecha (evaluada mediante tomografía computarizada). En teoría, la anuloplastia y TEER podrían usarse en combinación de manera similar al abordaje quirúrgico de la anuloplastia. En pacientes con gran distorsión geométrica de los componentes valvulares y del ventrículo derecho, el reemplazo valvular percutáneo es una opción aún en su fase inicial,

sin dispositivos disponibles para uso comercial. La selección de pacientes se basa principalmente en una tomografía computarizada para evaluar las dimensiones anulares, la anatomía y el tamaño del ventrículo derecho y la posición de la vena cava. La ecocardiografía y el cateterismo del corazón derecho son fundamentales para la selección de pacientes para descartar pacientes con enfermedad del corazón derecho demasiado avanzada y para la estratificación del riesgo (20).

En resumen la insuficiencia tricúspide es una valvulopatía muy frecuente en nuestro medio. El conocimiento de la anatomía y fisiopatología de la enfermedad es fundamental para un correcto diagnóstico y selección de la terapia más adecuada. La ecocardiografía es fundamental en el estudio de esta enfermedad.

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

- Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):458-468.
- Xanthos T, Dalivigkas I, Ekmektzoglou KA. Anatomic variations of the cardiac valves and papillary muscles of the right heart. *Ital J Anat Embryol Arch Ital Anat Ed Embriologia*. 2011;116(2):111-26
- Messer S, Moseley E, Marinescu M, Freeman C, Goddard M, Nair S. Histologic analysis of the right atrioventricular junction in the adult human heart. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(3):368-373.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):405-409
- Vieitez JM, Monteagudo JM, Mahia P, et al. New insights of tricuspid regurgitation: a large-scale prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(2):196-202.
- Hahn RT, Badano LP, Bartko PE, et al. Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(7):913-929.
- Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):314-323
- Harada T, Obokata M, Omote K, et al. Functional Tricuspid Regurgitation and Right Atrial Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2022;162:129-135
- Kucukarslan N, Kirilmaz A, Ulusoy E, et al. Tricuspid insufficiency does not increase early after permanent implantation of pacemaker leads. *J Card Surg*. 2006;21:391-394.
- Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, et al. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:284-287.
- Rothschild DP, Goldstein JA, Kerner N, Abbas AE, Patel M and Wong WS. Pacemaker-induced tricuspid regurgitation is uncommon immediately post-implantation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49:281-287.
- Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK, Cavalcante JL, Praz F, Zoghbi WA. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(3):469-490
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. J European Association of E. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):307-332.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(7):611-644
- Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1342-1343.
- Vassileva CM, Shabosky J, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Tricuspid valve surgery: the past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(5):1043-1049.
- Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(3):229-239.
- Nickenig G, Weber M, Schüler R, et al. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2021;16(15):e1264-71.
- Pardo Sanz A, Gómez JLZ, Tahoces LS, et al. Long-term outcomes of percutaneous tricuspid annuloplasty with Cardioband device. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(7):979-988.
- Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2998-3008.

Si desea citar nuestro artículo:

Zamorano Gómez JL. Insuficiencia tricúspide: de la anatomía a la función. *An RANM*. 2023;140(03): 264–269. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev04

DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS EN UN LABORATORIO ACADÉMICO

DRUG DISCOVERY IN AN ACADEMIC LABORATORY

Adrián Velázquez-Campoy^{1,2,3,4}

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

2. Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Universidad de Zaragoza, España

3. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza, España

4. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-A), Zaragoza, España

Palabras clave:

Descubrimiento de fármacos;
Cribado molecular experimental;
Proteína diana;
Interacciones en proteínas;
Estabilidad de proteínas;
Proteínas intrínsecamente desordenadas.

Keywords:

Drug discovery;
Experimental molecular screening;
Protein target;
Protein interactions;
Protein stability;
Intrinsically disordered proteins.

Resumen

Existe una necesidad constante de nuevos medicamentos. La industria farmacéutica ha reducido paulatinamente su atención a la búsqueda de nuevos fármacos basados en moléculas pequeñas para centrarse en el desarrollo de fármacos biológicos o biofarmacéuticos. Además, su interés está claramente sesgado hacia determinadas enfermedades que afectan predominantemente a los países desarrollados. Por tanto, existe una oportunidad para que los laboratorios académicos, con menos recursos humanos, materiales y económicos, jueguen un papel relevante en las etapas tempranas de descubrimiento de nuevos fármacos. En este trabajo se describen de forma cronológica algunos programas llevados a cabo por un grupo de investigación académico, en colaboración con otros equipos, para la identificación de compuestos químicos bioactivos con capacidad para modular la conformación y la función de proteínas diana implicadas en ciertas enfermedades y que, por tanto, constituyen puntos de partida para el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas.

Abstract

There is a constant need for new therapeutic agents. The pharmaceutical industry has gradually reduced its attention to the search for new small molecule-based drugs in order to focus on the development of biologics or biopharmaceuticals. Moreover, its interest is clearly biased towards certain diseases that predominantly affect developed countries. Therefore, there is an opportunity for academic laboratories, with fewer human, material and economic resources, to play a relevant role in the early stages of new drug discovery. This paper describes chronologically some programs carried out by an academic research group, in collaboration with other teams, for the identification of bioactive chemical compounds with the capacity to modulate the conformation and function of protein targets involved in certain diseases and which, therefore, constitute starting points for the development of novel therapeutic strategies.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LOS LABORATORIOS ACADÉMICOS

Existe una necesidad constante de nuevos medicamentos debido a muy diferentes causas: 1) ausencia de un tratamiento eficaz para enfermedades desatendidas; 2) aparición de resistencia a fármacos y reducción de eficacia de tratamientos actuales frente a algunas enfermedades; 3) incremento de efectos secundarios y de interacciones entre fármacos debido a multimedicación; y 4) aparición de nuevas enfermedades emergentes. Además, estos problemas pueden estar asociados a determinados sectores poblacionales dando lugar a una situación continuada de falta de atención en una sociedad que hoy día busca constantemente un

futuro más igualitario en cuanto a oportunidades en los distintos ámbitos sociales.

Ante este panorama, la industria farmacéutica tiene un papel fundamental en el desarrollo de fármacos, ya que dispone de los recursos materiales y humanos necesarios para poder abordar costosos programas de desarrollo de fármacos que involucran a los necesarios ensayos clínicos que proporcionan evidencia científica sobre los parámetros de eficacia y seguridad sanitaria de nuevos fármacos. Sin embargo, la industria farmacéutica nunca olvida su idiosincrasia empresarial. Y quizás debido a ello, la situación actual presenta ciertas deficiencias que podrían ser corregidas mediante la acción conjunta de todas las partes interesadas.

Autor para la correspondencia

Adrián Velázquez-Campoy

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS: PERSPECTIVA ACADÉMICA

Velázquez-Campoy A

An RANM. 2023;140(03): 270 - 276

En primer lugar, la industria farmacéutica ha reducido paulatinamente su atención a la búsqueda de nuevos fármacos basados en moléculas pequeñas para centrarse en el desarrollo de fármacos biológicos (1). Hasta muy recientemente, el arsenal terapéutico ha estado dominado por los fármacos de moléculas pequeñas. Los avances recientes en biotecnología han permitido la fabricación de productos biológicos terapéuticos (o biofarmacéuticos) con propiedades novedosas y ventajas considerables respecto a las moléculas pequeñas: vacunas, factores de crecimiento e inmunomoduladores, así como productos derivados de la sangre y el plasma humanos. El auge de los productos biológicos en los últimos años ha sido impresionante. En 2022 siete de los diez fármacos más vendidos eran biológicos (2).

Si bien la definición de molécula pequeña es muy clara, la definición de biológico es mucho más laxa; en general, un biológico es cualquier producto farmacéutico fabricado, extraído sintéticamente o semisintéticamente a partir de fuentes biológicas. El ámbito de los productos biológicos es muy variado, desde las proteínas recombinantes (ej. péptidos, anticuerpos, enzimas, interleucinas) hasta ácidos nucleicos (ej. RNAi, terapia génica, edición génica), componentes sanguíneos, y terapias celulares y tisulares (ej. terapia con células CAR-T, trasplantes alogénicos). Las moléculas pequeñas y los biológicos difieren sustancialmente en sus propiedades fisicoquímicas, que determinan su mecanismo de acción, farmacodinámica y farmacocinética, y gobiernan también su seguridad y eficacia, e incluso condicionan su elaboración y estándares de calidad.

Los fármacos basados en moléculas pequeñas son compuestos químicos relativamente sencillos que pueden fabricarse mediante síntesis química, y tienen una masa molecular inferior a 1 kDa. Pueden administrarse por diversas vías, incluida la oral, siendo su biodisponibilidad oral la ventaja más obvia sobre los biológicos. Los biológicos suelen requerir vías de administración sistémicas, que añaden cierta complicación en su formulación y administración. Las moléculas pequeñas tienen mayor potencial de inducir efectos secundarios no deseados en mayor medida debido a su, en general, menor especificidad que los biológicos. Aun así, los biológicos no están exentos de riesgos importantes (ej. inmunogenicidad). También existen diferencias importantes entre moléculas pequeñas y biológicos relacionadas con propiedades ADME: debido a las diferentes propiedades físico-químicas, las diferentes vías de administración, y los procesos que sufren en el organismo, los biológicos presentan generalmente una semivida más larga, un volumen de distribución más limitado y un tiempo más largo para alcanzar la concentración máxima. Por otro lado, las interacciones fármaco-fármaco son menos frecuentes en el caso de los biológicos gracias a su mayor especificidad. Y, en cuanto a la manufactura de los biológicos, las medidas de control de calidad suelen ser incluso más rigurosas que en moléculas pequeñas, debido a una mayor variabilidad biológica, química y de producción.

Los tratamientos basados en moléculas pequeñas suelen ser mucho menos costosos y más accesibles que los tratamientos basados en biológicos, ya que la manufactura, el control de calidad, el sistema de administración y la vigilancia farmacológica son mucho más sencillos y requieren menos recursos. Es urgente una reasignación de prioridades para que más pacientes puedan disfrutar de los beneficios que aportan los medicamentos de última generación, muchos de ellos de origen biológico, pero extremadamente caros. El éxito real en el descubrimiento y desarrollo de fármacos debe medirse no sólo por la magnitud de los avances científicos, sino también por el nivel de accesibilidad para los pacientes.

En segundo lugar, el interés de la industria farmacéutica está claramente sesgado hacia determinadas enfermedades que afectan predominantemente a los países desarrollados y que, por tanto, proporcionan un mercado óptimo para su producción: enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, cáncer, dolor (3). Por otro lado, las empresas farmacéuticas son reacias a invertir en I+D sobre enfermedades raras y enfermedades que afectan principalmente a los países de ingresos bajo y mediano, principalmente enfermedades infecciosas como la malaria, el SIDA y la tuberculosis, que socavan y reducen gradualmente las perspectivas de futuro de muchos países, de modo que los escasos esfuerzos para abordar dichas enfermedades están sufragados por instituciones gubernamentales y entidades filantrópicas (4).

Además, la externalización de servicios y recursos por parte de la industria farmacéutica ha aumentado en un escenario de gran incertidumbre y volatilidad económica, implementando reducciones de costes, globalización, desarrollo acelerado de fármacos, modelos empresariales innovadores, y avances tecnológicos. El descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos tienen un alto riesgo y un elevado coste. De cada 10.000 nuevas entidades moleculares que se preparan, sólo 1 llega al mercado (representando el 10% de los candidatos que se evalúan finalmente en ensayos clínicos), y el proceso suele durar más de 10 años. Muy pocos medicamentos comercializados llegan a recuperar la importante inversión en I+D+i necesaria para llevarlos a los pacientes que puede superar los 800 millones de dólares. El coste de desarrollo y la alta tasa de abandono de candidatos aumenta progresivamente debido a un procedimiento que aplica filtros cada vez más restrictivos para garantizar la seguridad sanitaria y evitar problemas a medio y largo plazo. En este contexto, la proporción del gasto dedicado a la externalización ha aumentado en los últimos años, sobre todo en la fase exploratoria del descubrimiento de fármacos, destacando la creciente tendencia a recurrir a soluciones de investigación externas en una fase temprana del proceso de descubrimiento de fármacos a través de un enfoque práctico que consiste en identificar servicios y tecnologías especializados y puntuales buscando abordajes y perspectivas innovadoras.

De estas consideraciones previas se puede concluir que existe una gran oportunidad para que los laboratorios académicos, con menos recursos humanos, materiales y económicos, pero con una experiencia, conocimiento, desarrollo científico y tecnológico de alto nivel, jueguen un papel relevante en las etapas tempranas de descubrimiento de nuevos fármacos.

En este trabajo se describen algunos de los programas, llevados a cabo por un grupo de investigación académico en colaboración con otros equipos para la identificación de compuestos químicos bioactivos con capacidad para modular la conformación y la función de proteínas diana implicadas en ciertas enfermedades y que, por tanto, constituyen puntos de partida para el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas basadas en moléculas pequeñas.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES PARA AFRONTAR EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

La primera decisión en un proyecto de descubrimiento de fármacos concierne a la selección de la necesidad médica no cubierta: una enfermedad frente a la que se quieren desarrollar agentes terapéuticos que reviertan la condición patológica. Dicha enfermedad puede tener interés por diferentes causas, como se ha mencionado anteriormente.

Y una vez seleccionada esa enfermedad, se debe seleccionar una diana (lugar o elemento de un organismo donde o sobre el que un fármaco ejerce su acción y produce una respuesta celular) apropiada: que esté implicada en el proceso patológico, que sea “*tratable*” (es decir, manejable, manipulable) y que sea “*druggable*” (capaz de interactuar con y responder a fármacos). Las dianas de fármacos más frecuentes son proteínas, ya que son elementos ubicuos y realizan funciones esenciales para el buen funcionamiento de un organismo (transporte, catálisis, movimiento, regulación y señalización, etc.). Mutaciones que alteran la estructura y la función de una proteína pueden dar lugar a problemas de actividad, localización, degradación, agregación, etc. que se manifiestan como una desregulación o funcionamiento anormal conducente a un estado patológico. La selección de una diana adecuada es crucial y determinante para el éxito del proyecto, pudiendo ser un proceso muy complejo y difícil en enfermedades poligénicas, aunque muchas enfermedades son monogénicas.

Las enfermedades se pueden clasificar grosso modo en enfermedades genéticas (hereditarias o congénitas) que están asociadas a una ganancia de función (ej. proteína constitutivamente activa o proteína que agrega formando ensamblados tóxicos) o a una pérdida de función (ej. proteína constitutivamente inactiva o que se degrada de forma muy temprana), y enfermedades invasivas causadas por la infección de un microorganismo

patógeno (virus, bacteria o parásito) o la intoxicación o envenenamiento por una sustancia nociva. Aparte de otros enfoques alternativos, un abordaje terapéutico común a todos estos casos consiste en una molécula pequeña (fármaco) que interacciona con una molécula diana implicada en la enfermedad y que modifica la estructura o función de dicha diana iniciando una respuesta conducente a revertir la situación patológica. Así, una molécula pequeña puede unirse a una proteína endógena asociada con una enfermedad en un sitio de interacción específico y actuar como inhibidor o como rescatador de función, o puede unirse a una proteína exógena propia de un microorganismo patógeno y actuar como inhibidor, bloqueando una ruta clave del patógeno y causándole una “enfermedad” y provocando una pérdida de viabilidad.

El proceso de descubrimiento de fármacos se puede dividir en etapas elementales:

1. Selección de la diana farmacológica. La diana debe estar validada y debe ser esencial para el proceso patológico.
2. Caracterización biofísica de la molécula diana. El descubrimiento de fármacos se ve beneficiado si se dispone de información relevante sobre la estructura y el comportamiento de la molécula diana (ej. paisaje conformacional y funcional, mecanismos de regulación, biomoléculas interaccionantes).
3. Selección de ligandos que interactúan con la molécula diana. Esto se puede realizar computacionalmente o experimentalmente, empleando colecciones de compuestos (quimiotecas) de diferente tamaño y con diferente diversidad química. Se pueden realizar cribados experimentales moleculares con dianas purificadas *in vitro*, o cribados fenotípicos con sistemas celulares u organismos. En el caso de dianas proteicas el objetivo es diseñar un ensayo rápido y sencillo que proporcione una respuesta simple (¿hay interacción?) empleando técnicas que proporcionan información sobre tamaño molecular, conformación estructural y función, y permita descartar una gran cantidad de compuestos químicos, basado en una propiedad específica de una molécula diana particular (ej. inhibición de una actividad proteasa o una actividad quinasa) o en una propiedad general de las proteínas (ej. efecto estabilizador frente a la desnaturalización térmica en una proteína inducido por la interacción con un ligando o aumento de tamaño molecular aparente debido a agregación molecular).
4. Evaluación de candidatos seleccionados. Ensayos adicionales proporcionan información valiosa sobre la interacción directa de las moléculas seleccionadas con la diana (*target engagement*) y se determinan parámetros de interacción (afinidad, selectividad) y toxicidad en ensayos *in vitro* e *in cellulo*, además de obtener información relevante sobre el

mecanismo de acción del potencial fármaco. La evaluación de posibles efectos secundarios o tóxicos es crucial para abandonar rápidamente candidatos no idóneos, evitando un coste posterior adicional considerable.

- Optimización de candidatos. Mediante un procedimiento en el que, partiendo de derivados funcionales de los candidatos seleccionados, se repiten los pasos 4 y 5 de forma iterativa, se obtienen moléculas optimizadas según un criterio múltiple (afinidad, selectividad, toxicidad, solubilidad, etc.) sin olvidar que el mejor fármaco es el que presenta buenas características físicas, químicas y biológicas de forma conjunta, sin necesidad de destacar en una sola de ellas. Los ensayos clínicos se iniciarán con el candidato óptimo.

LAS PROTEÍNAS INTRÍNECAMENTE DESORDENADAS COMO DIANAS FARMACOLÓGICAS

Ya se ha mencionado que las proteínas constituyen una clase muy importante de moléculas diana. Las proteínas son polímeros lineales de aminoácidos (veinte, o veintitrés según se considere, aminoácidos proteinogénicos, que posteriormente pueden ser modificados postraduccionalmente). En general, de forma espontánea adoptan una estructura tridimensional o conformación bien definida y ordenada en condiciones “nativas”, es decir, condiciones fisiológicas normales, denominado estado nativo y que es requerido para que la proteína sea funcionalmente activa. Según observó Anfinsen (5), en un contexto dado (es decir, según las condiciones ambientales), la secuencia de la proteína (estructura primaria) determina la conformación de la macromolécula. El estado nativo, estructurado y plegado, es el predominante y corresponde a un mínimo energético que está determinado por la secuencia (estructura primaria) de cada proteína y condiciones ambientales nativas, mientras que debido a alteraciones en las condiciones ambientales (temperatura, pH, fuerza iónica, presencia de otras biomoléculas) la proteína puede adoptar otros estados alternativos que pueden ser relevantes (fisiológicamente o patológicamente) por sus características estructurales y funcionales.

Estas afirmaciones anteriores deben ser matizadas, ya que, si bien es verdad que gran parte de las proteínas se comportan de esta manera, también es verdad que un gran porcentaje de proteínas no se pliegan de forma espontánea, sino que necesitan la ayuda de las llamadas “chaperonas proteicas”, proteínas que evitan la agregación de proteínas en episodios de estrés celular o ayudan al plegamiento de proteínas. Asimismo, es importante destacar que hay muchas proteínas que, siendo funcionalmente activas, no presentan un estado nativo estructurado y bien plegado, sino que adoptan una multitud de conformaciones interconvertibles de forma muy dinámica. Estas proteínas se denominan “proteínas intrínsecamente desordenadas”, de modo que

pueden estar completamente desordenadas (IDP) o contener una región o dominio estructural intrínsecamente desordenado (IDR). Las IDPs no adoptan una estructura ordenada porque su secuencia y el contexto usual (disolvente, iones...) no son suficientes para que tenga lugar el proceso de plegamiento. Es la interacción con alguna biomolécula adicional la que aporta el contexto adicional apropiado para que muchas IDPs se plieguen al menos parcialmente (*folding-by-binding*), aunque algunas permanecen desordenadas incluso al interactuar con otras biomoléculas.

El estudio de las IDPs supone un desafío, ya que son proteínas con una gran flexibilidad y plasticidad estructural, tienen la capacidad para interactuar con muchas otras biomoléculas con baja afinidad y elevada especificidad a través de interacciones transitorias y dinámicas, de modo que suelen ser multifuncionales, y exhiben un comportamiento muy dinámico y muy dependiente de las condiciones fisiológicas o patológicas, estando implicadas en la transducción de señales en redes de interacción intracelulares y actuando como nodos de interacción centrales en dichas redes. Debido a estas características, muchas IDPs han sido consideradas como dianas farmacológicas relevantes, pero, debido a las mencionadas características, durante mucho tiempo se consideró que las IDPs eran dianas con poco potencial práctico terapéutico (6).

PROTEÍNAS DIANA DEPENDIENTES DE ZINC: HEPATITIS C E INFLAMACIÓN Y CÁNCER COLORRECTAL

El primer proyecto de descubrimiento de fármacos de nuestro grupo, que se inició cuando me incorporé en 2003 al Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos de la Universidad de Zaragoza, tras regresar de mi estancia posdoctoral en el Departamento de Biología de The Johns Hopkins University (Baltimore, USA), se centró en la identificación de fármacos para la hepatitis C. En ese momento, aún no había fármacos eficaces frente a esta enfermedad, cuyo tratamiento (básicamente, ribavirina e interferón) causaba graves efectos secundarios en los pacientes. Aprovechando mi experiencia con la proteasa aspártica del virus VIH-1, decidimos seleccionar la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C como diana farmacológica. Esta proteasa de serina es en realidad un dominio de la proteína NS3 (proteína no estructural 3) del virus y es responsable del procesamiento de la poliproteína viral que se expresa en células infectadas para producir las proteínas virales individuales necesarias para que el ciclo viral avance y se formen partículas víricas infecciosas (7).

Un aspecto muy interesante, y con importantes consecuencias para el proyecto, de esta proteína es el hecho de que, además del cofactor viral NS4A (proteína viral accesoria que activa a la proteasa NS3), la proteasa NS3 necesita un átomo de zinc como cofactor adicional (8). Como es una proteína intracelular, no presenta enlaces

disulfuro para mantener su estructura, como sí ocurre en proteasas estructuralmente similares (ej. quimotripsina), sino que el átomo de zinc es el elemento clave cohesionador de su estructura: en ausencia de zinc la proteasa NS3 se despliega considerablemente (alrededor de la mitad de la estructura se desordena) y en presencia de zinc adopta una estructura completamente plegada, e incluso razonablemente activa en ausencia de NS4A (9-11). La interacción con el cofactor zinc proporciona casi el 80% de la energía de estabilización de la estructura molecular de NS3.

El hecho de que la proteasa NS3 presente un estado parcialmente desplegado en ausencia de zinc no es una mera curiosidad, sino que es un hecho con importantes consecuencias fisiológicas. Debido a la baja concentración intracelular de zinc libre (12) y a que la proteasa NS3 debe plegarse en ese ambiente desfavorable una vez sintetizada en el ribosoma, el estado parcialmente desplegado e inactivo en ausencia de zinc constituye un punto débil de esta diana y una ventana de oportunidad para actuar sobre ella con compuestos bioactivos: moléculas pequeñas que interaccionen con y estabilicen el estado alternativo no nativo, parcialmente desplegado, inactivo que predomina en ausencia de zinc bloquearán la acción de la proteína actuando como inhibidores alostéricos.

Teniendo en cuenta esta estrategia, realizamos un cribado experimental de una quimioteca de 1200 compuestos aprobados por la FDA (Prestwick Chemical Library) considerando NS3 desprovista de zinc como diana y detectando alteraciones en el perfil de desplegamiento térmico (estabilidad conformacional) de la diana inducidas por la presencia de compuestos. Mediante este procedimiento fuimos capaces de identificar fármacos conocidos (reposicionamiento de fármacos) que interaccionan con la proteasa NS3 libre de zinc, atrapan y estabilizan la proteína inactiva y bloquean el ciclo viral (13). La eficacia de estos compuestos fue confirmada en ensayos con células empleando un sistema replicón (pseudovirus que mimetiza la replicación viral y permite cuantificar con la tasa de replicación mediante actividad luciferasa). La eficacia y citotoxicidad de estos compuestos mostraron características prometedoras: bajo peso molecular, potencia moderada-alta (EC50 entre micromolar y nanomolar), y citotoxicidad moderada-baja. Como estos inhibidores mostraban un nuevo mecanismo de acción, podrían combinarse con los inhibidores competitivos que estaban en desarrollo para diseñar una terapia combinada antiviral altamente activa. Una ventaja adicional de estos inhibidores alostéricos es que no se verían afectados por mutaciones de resistencia usuales que afectan a inhibidores competitivos (ortostéricos), como pudimos comprobar. Como curiosidad, también realizamos un cribado experimental utilizando la proteasa NS3 con zinc (activa) detectando reducción en la actividad proteasa empleando un sustrato peptídico FRET (*Förster resonance energy transfer*) inducida por la presencia de compuestos. pero los resultados no fueron tan destacables (potencia de inhibición moderada).

Estos compuestos fueron protegidos mediante una patente internacional e incluso iniciamos algunos ensayos en ratones infectados con el virus de la hepatitis C. Desafortunadamente para nosotros, y afortunadamente para todos, para ese momento ya había varios fármacos basados en inhibidores de la proteasa NS3 con una alta eficacia y elevados niveles de seguridad que han permitido la curación de esta grave enfermedad, de modo que nuestro trabajo, aun siendo interesante desde el punto de vista académico, había perdido su relevancia terapéutica.

Este proyecto nos hizo recapacitar sobre otras proteínas dependientes de zinc susceptibles de ser abordadas con esa misma estrategia experimental, y seleccionamos BFT-3, *Bacteroides fragilis toxin 3* o fragilisina. BFT-3 es una metaloproteasa dependiente de zinc que es secretada por *B. fragilis* y constituye el único factor de virulencia de esta bacteria (14). *B. fragilis* es uno de los principales comensales en el tracto digestivo humano. Normalmente inofensivo, en condiciones disbióticas puede causar diarrea, abscesos, inflamación crónica, y cáncer colorrectal. Por tanto, realizamos un cribado experimental con la quimioteca Prestwick considerando BFT-3 desprovista de zinc como diana y detectando alteraciones en el perfil de desplegamiento térmico (estabilidad conformacional) de la diana inducidas por la presencia de compuestos. De nuevo, fuimos capaces de identificar fármacos conocidos (reposicionamiento de fármacos) que interaccionan con BFT-3 libre de zinc, atrapan y estabilizan la proteína inactiva, bloqueando la actividad de la toxina (15). La eficacia de estos compuestos fue confirmada en ensayos in vitro e in cellulo, e incluso pudimos obtener la estructura cristalográfica de varios complejos enzima-inhibidor, en colaboración con el grupo de F. Xavier Gomis-Rüth (IBMB, Institute of Molecular Biology of Barcelona), en los que se pudo observar la interacción de estos compuestos localizados en un exosítio (alostérico) alejado del sitio activo de la toxina (pdb: 7POL, 7POO, 7POQ, 7POU).

UN CASO EXITOSO DE FÁRMACOS FRENTE A UNA IDP: CÁNCER PANCREÁTICO

En 2013 nuestro grupo inició una colaboración con Juan Iovanna (CRCM, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille) y José Luis Neira (UMH Universidad Miguel Hernández, Elche) para estudiar interacciones de la proteína NuPR1 (también conocida como p8 y COM1) con otras biomoléculas. Juan Iovanna es un experto mundialmente reconocido en cáncer pancreático y descubridor de NuPR1 como proteína de estrés celular que promueve crecimiento, proliferación, migración e invasión celular, y progresión tumoral, así como reparación de DNA entre otras muchas funciones, que aparece sobreexpresada en pancreatitis aguda y adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) (16,17). El silenciamiento o la pérdida de NUPR1 provocan la reducción de proliferación, migración,

invasión, metástasis y, en resumen, detención del proceso neoplásico. Por tanto, pudimos concluir que NuPR1 representaba una diana apropiada para abordar el descubrimiento de fármacos frente a PDAC basados en moléculas pequeñas que interactúan con y bloquean NuPR1. PDAC es un tipo de cáncer muy agresivo, con una tasa de supervivencia muy baja, con un diagnóstico tardío y difícil. Muy pocos pacientes pueden optar por resección quirúrgica y las terapias actuales frente a PDAC son muy agresivas y poco eficaces.

Uno de los principales retos a los que nos enfrentamos en ese momento fue el hecho de que NuPR1 es una proteína de unos 8 kDa completamente desordenada (IDP) e interactúa con muchísimas otras proteínas (ej. MSL1, protomiosina alfa). Por tanto, en principio no se podrían aplicar herramientas tradicionales desarrolladas para proteínas plegadas, ni había garantía alguna de que, una vez identificada una molécula pequeña que bloquease una interacción proteína-proteína que implicase a NuPR1, también bloquease su interacción con otras biomoléculas. Sin embargo, nuestra hipótesis consistió en suponer que, si una molécula pequeña interactúa con NuPR1, podría inducir una pequeña estructuración (como ocurre cuando NuPR1 interactúa con otras proteínas) que se podría observar mediante un cambio del perfil de desnaturalización térmica. Por tanto, realizamos un cribado experimental con la quimioteca Prestwick considerando NuPR1 como diana y detectando alteraciones en el perfil de desplegamiento térmico de la diana inducidas por la presencia de compuestos. Fuimos capaces de identificar 15 compuestos que interactuaban con NuPR1 con afinidad moderada (constante de disociación en el rango micromolar), similar a la afinidad de interacción de NuPR1 con otras proteínas (18). Incluso, estos compuestos interactuaban con dos aminoácidos concretos de NuPR1: Ala33 y Thr68, de modo similar a otras proteínas. En particular, uno de los compuestos, trifluoperazina (TFP), en ensayos celulares con células tumorales mostraba un efecto citotóxico dependiente de la presencia de NuPR1. Mediante ensayos *in vitro* e *in cellulo* pudimos comprobar cómo TFP inhibía interacciones de NuPR1. Además, en ratones con tumores humanos xenoinjertados se observó la paralización del crecimiento del tumor con una dosis de 10 mg/kg. Desafortunadamente, TFP presentaba efectos secundarios.

A pesar de estos efectos secundarios, este resultado constituyó un éxito que fue señalado en un informe del *World Economic Forum* (conocido coloquialmente como Foro de Davos) de 2019, donde se menciona que científicos de España y Francia habían demostrado que era posible encontrar un potencial fármaco (TFP) frente a una IDP (NuPR1), un hito reconocido como una de las 10 Tecnologías Emergentes Más Destacadas de 2019 (19). Por tanto, teniendo ya una colaboración en marcha entre nuestros laboratorios y teniendo resultados muy positivos, quisimos seguir avanzando. Para ello fue esencial la colaboración con Yi Xia (Chongqing University), Ling Peng (CINaM, Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille, Marseille) y Bruno Rizzuti (NANOTEC, Institute of Nanote-

chnology of the National Research Council, CNR), expertos en síntesis química, evaluación de toxicidad celular y animal, y modelización computacional de biomoléculas, respectivamente. Varios derivados funcionales de TFP fueron sintetizados y uno de ellos, ZZW-115, demostró una mayor afinidad en ensayos *in vitro* y una mayor eficacia biológica en ensayos con líneas celulares de diversos tipos de cáncer, no sólo PDAC (NuPR1 se sobreexpresa en muchos otros tipos de cáncer) (20,21). Sorprendentemente, ZZW-115 eliminaba el tumor con una dosis de 5 mg/kg en ratones xenoinjertados.

La acción biológica de ZZW-115 demostró tener múltiples facetas. Por un lado, ZZW-115 interactúa con la secuencia NLS de NuPR1, impidiendo la interacción con importina α y la internalización nuclear, siendo el núcleo su localización natural de acción. Debido a esto, NuPR1 no puede participar en la reparación del DNA, reforzándose de esta manera la acción quimioterápica de agentes genotóxicos antineoplásicos. Además, ZZW-115 induce muerte celular por necroptosis y por apoptosis, además de catástrofe metabólica reflejada en una reducción considerable de síntesis de ATP.

ZZW-115 fue protegido mediante patente internacional, pero fue abandonada al surgir nuevamente un problema recurrente en descubrimiento de fármacos: los efectos secundarios. ZZW-115 interactúa con el canal de potasio hERG, con un posible efecto retardante de la repolarización del intervalo QT del potencial de acción cardíaco y que puede conducir a arritmias (*torsades de pointes*) y desenlace fatal. Aunque muchos fármacos en uso presentan efectos secundarios considerables, en particular, muchos fármacos antineoplásicos presentan cardiotoxicidad, tuvimos que reconocer que no sería posible continuar con el desarrollo de ZZW-115. La toxicidad cardiovascular sigue siendo una de las principales causas de abandono durante el desarrollo preclínico y clínico, además de contribuir a la retirada de fármacos tras su aprobación.

En la actualidad seguimos trabajando en la identificación de nuevas estructuras moleculares para moléculas pequeñas que sirvan como punto de partida para descubrir nuevos fármacos frente a PDAC, que permitan aliviar la carga sanitaria, social y económica de esta enfermedad. Pero esto forma parte de otra historia...

CONCLUSIONES

Se han descrito brevemente tres ejemplos de descubrimiento de fármacos frente a proteínas diana asociadas con enfermedades relevantes: hepatitis C, inflamación y cáncer colorrectal, y cáncer pancreático. Además, estas dianas son proteínas intrínsecamente desordenadas, lo que añade una enorme dificultad al reto de identificar potenciales fármacos. Hasta hace pocos años, las IDPs se habían considerado como dianas inabordables farmacológicamente (*undruggable*), y nuestro

grupo, en colaboración con otros investigadores, ha proporcionado uno de los primeros ejemplos de potenciales fármacos eficaces frente a una IDP relevante. Con estos ejemplos se pone en evidencia cómo los laboratorios académicos pueden tener un papel clave en el descubrimiento de fármacos, desde la caracterización de la diana hasta la realización de ensayos preclínicos necesarios para poder avanzar hacia la fase clínica con candidatos con una mínima garantía de éxito. Además, se han descrito dos estrategias terapéuticas novedosas para bloquear la función de una proteína diana basadas en moléculas pequeñas: estabilización de conformaciones inactivas alternativas al estado nativo en la proteína diana, e inhibición de la internalización nuclear de la proteína diana empleando como blanco su secuencia de localización nuclear (NLS).

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.

AGRADECIMIENTOS

Todo lo descrito en este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración inestimable de otros investigadores, además de los ya citados: Olga Abian (Universidad de Zaragoza, Zaragoza), Sonia Vega (Universidad de Zaragoza, Zaragoza), Patricia Santofimia-Castaño (CRCM, Marseille), y Ulrich Eckhard (IBMB, Barcelona). Y, por supuesto, ha sido esencial la financiación obtenida de diferentes entidades: Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de Aragón, y Universidad de Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ngo HX, Garneau-Tsodikova S. What are the drugs of the future? *Medchemcomm*. 2018; 9(5): 757-758.
2. Evaluate Vantage Report Preview 2022. <https://www.evaluate.com/thought-leadership/vantage/evaluate-vantage-2022-preview-report>
3. Ahmadiani S, Nikfar S. Challenges of access to medicine and the responsibility of pharmaceutical companies: a legal perspective. *Daru*. 2016; 24(1): 13.
4. Kremer M. Pharmaceuticals and the developing world. *J Econ Perspect*. 2002; 16(4): 67-90.
5. Anfinsen CB, Haber E, Sela M, White FH Jr. The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1961; 47: 1309-1314.
6. Samarasinghe KTG, Crews CM. Targeted protein degradation: a promise for undruggable

7. proteins. *Cell Chem Biol*. 2021; 28(7): 934-951.
7. Bartenschlager R, Ahlborn-Laake L, Mous J, Jacobsen H. Kinetic and structural analysis of hepatitis C virus polyprotein processing. *J Virol*. 1994; 68: 5045-5055.
8. Love RA, Parge HE, Wickersham JA et al. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 protease reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell*. 1996; 87: 331-342.
9. Abian O, Neira JL, Velázquez-Campoy A. Thermodynamics of zinc binding to hepatitis C virus NS3 protease: a folding by binding event. *Proteins*. 2009; 77(3): 624-636.
10. Abian O, Vega S, Neira JL, Velázquez-Campoy A. Conformational stability of hepatitis C virus NS3 protease. *Biophys J*. 2010; 99(11): 3811-3820.
11. Vega S, Neira JL, Marcuello C, Lostao A, Abian O, Velázquez-Campoy A. NS3 protease from hepatitis C virus: biophysical studies on an intrinsically disordered protein domain. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(7): 13282-13306.
12. Outten CE, O'Halloran TV. Femtomolar sensitivity of metalloregulatory proteins controlling zinc homeostasis. *Science*. 2001; 292: 2488-2492.
13. Abian O, Vega S, Sancho J, Velázquez-Campoy A. Allosteric inhibitors of the NS3 protease from the hepatitis C virus. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69773.
14. Goulas T, Arolas JL, Gomis-Rüth FX. Structure, function and latency regulation of a bacterial enterotoxin potentially derived from a mammalian adamalysin/ADAM xenolog. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(5): 1856-1861.
15. Jiménez-Alesanco A, Eckhard U, Asencio Del Rio M et al. Repositioning small molecule drugs as allosteric inhibitors of the BFT-3 toxin from enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. *Protein Sci*. 2022; 31(10): e4427.
16. Encinar JA, Mallo GV, Mizyrycki C et al. Human p8 is a HMG-I/Y-like protein with DNA binding activity enhanced by phosphorylation. *J Biol Chem*. 2001; 276(4): 2742-2751.
17. Sandi MJ, Hamidi T, Malicet C et al. p8 expression controls pancreatic cancer cell migration, invasion, adhesion, and tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2011; 226(12): 3442-3451.
18. Neira JL, Bintz J, Arruebo M et al. Identification of a drug targeting an intrinsically disordered protein involved in pancreatic adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7: 39732.
19. Top 10 Emerging Technologies of 2019. *Sci Am*. 2019; 321(6): 26-37.
20. Santofimia-Castaño P, Xia Y, Lan W et al. Ligand-based design identifies a potent NUPR1 inhibitor exerting anticancer activity via necroptosis. *J Clin Invest*. 2019; 129(6): 2500-2513.
21. Lan W, Santofimia-Castaño P, Swayden M et al. ZZW-115-dependent inhibition of NUPR1 nuclear translocation sensitizes cancer cells to genotoxic agents. *JCI Insight*. 2020; 5(18): e138117.

Si desea citar nuestro artículo:

Velázquez-Campoy A. Descubrimiento de fármacos en un laboratorio académico. *An RANM*. 2023;140(03): 270-276. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev05

DOCENCIA

DEPÓSITOS DE HIERRO EN LA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA Y METABÓLICA

IRON DEPOSITS IN ALCOHOLIC AND METABOLIC LIVER DISEASE

David Martí-Aguado¹; Luis Martí-Bonmatí²

1. Servicio de Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.
2. Servicio de Radiología, Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Grupo de Investigación Biomédica GIBI230, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

Palabras clave:

Hierro;
Esteatosis hepática
metabólica;
Hepatopatía alcohólica
crónica;
Imagen médica;
Resonancia Magnética;
Patología digital.

Keywords:

Iron deposits;
Metabolic dysfunction-
associated steatotic
liver disease;
Alcohol-related liver
disease;
Medical imaging;
Magnetic Resonance;
Digital pathology.

Resumen

El hierro hepático está implicado en la fisiopatología y progresión de las enfermedades hepáticas crónicas. En este trabajo se revisa el estado del hierro hepático como biomarcador diferencial en la enfermedad hepática esteatótica entre sus categorías de esteatosis hepática metabólica (MASLD) y alcohólica (MetALD). Se llevó a cabo un estudio sobre 189 pacientes con esteatosis hepática, 82% MASLD y 18% MetALD, que disponían de biopsia hepática y estudio de Resonancia Magnética (RM) simultáneas. En total, sobre un 20% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro: 19% con hiperferritinemia metabólica, 22% a nivel histológico, y 26% en la RM (secuencia R2* para cuantificar el contenido de hierro hepático). En comparación con MASLD, los pacientes MetALD presentaron mayores depósitos histológicos de hierro ($p < 0,001$) y niveles superiores de ferritina ($p = 0,016$). No hubo diferencias entre ambas entidades en cuanto al biomarcador de imagen R2*. Haciendo uso de estos datos originales, el presente artículo revisa de manera docente el posible papel del hierro hepático en la clasificación y estratificación de la enfermedad hepática esteatótica. Los depósitos de hierro se han asociado con fibrosis avanzada y disminución de la supervivencia, y terapias prometedoras como los agonistas de hepcidina están en desarrollo para su uso en pacientes seleccionados que padecen enfermedades hepáticas con marcada sobrecarga de hierro. Por todo ello, es fundamental una evaluación adicional de la sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedad hepática esteatótica.

Abstract

Disturbances in iron regulation has been described in diverse chronic liver diseases other than hereditary hemochromatosis, and iron toxicity may worsen liver injury and disease outcomes. In relation to the new umbrella terminology for steatotic liver disease (SLD), we aimed to elucidate the iron burden status of the SLD subgroups: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic alcohol-related liver disease (Met-ALD). We performed a prospective, multicenter study in the hepatology care setting, including 189 biopsy-proven SLD patients, 82% MASLD and 18% MetALD, with paired liver biopsy and Magnetic Resonance (MR) imaging. We evaluated the presence of iron overload according to predefined criteria (histology, serum ferritin and MR-R2*) and divided all the participants according to the new SLD classification. Iron dysregulation was common, up to 20% in steatotic liver diseases. A total of 19% had metabolic hyperferritinemia, 22% had increased iron deposits in tissue slides, and 26% had increased MR-R2* as biomarker of hepatic iron content. The iron burden of the MetALD group was higher than those of the MASLD group. The MetALD group had a significantly higher iron deposits on biopsy ($p < 0.001$) and serum ferritin levels ($p = 0.016$) than the MASLD group. There were no differences between both subgroups in terms of R2* imaging biomarker. Further evaluation of iron overload as a co-morbid factor should identify the key pathogenic disturbances, establish the risk threshold for iron toxicity, and promote pharmacological interventions.

Autor para la correspondencia

David Martí-Aguado

INTRODUCCIÓN

En el año 2023 la Hepatología ha sufrido cambios de paradigma relevantes. Uno de ellos es el consenso internacional para modificar el nombre de la enfermedad hepática esteatótica (“*steatotic liver disease*”, SLD) (1). Desde su descubrimiento a principios de 1980 por Ludwig, la enfermedad de hígado graso no alcohólico ha sufrido un largo viaje con cambios en su terminología (2). La búsqueda de un consenso para su mejor definición ha estado promovida por dos motivos principales: (i) evitar la confusión en la sociedad por el empleo de un término excluyente “no alcohólica” y la posible estigmatización de los pacientes; (ii) buscar beneficios asociados al cambio de concepto, más allá de la denominación, en términos de manejo de la enfermedad, incluyendo la mejora en el acceso a los recursos sanitarios. Bajo el paraguas de SLD, se distinguen diferentes categorías de enfermedades entre las que destaca la esteatosis hepática metabólica (“*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*”, MASLD) y la esteatosis hepática alcohólica (“*metabolic alcohol-related liver disease*”, MetALD) (1).

En general, el consumo de alcohol y los trastornos metabólicos son muy prevalentes en la población y frecuentemente coexisten. Ambas condiciones implican un problema de salud global, siendo las principales causas de enfermedad hepática crónica (3). El nuevo consenso sobre la SLD determina un umbral de consumo excesivo de alcohol (140 g/semana en mujeres y 210 g/semana en hombres) para diferenciar las entidades MASLD de MetALD (1). Actualmente, no se dispone de biomarcadores adecuados de consumo de alcohol y su determinación se basa en la entrevista clínica y la relación de confianza médico-paciente. Esta incertidumbre supone una limitación, ya que se considera que el 25% de los pacientes catalogados como MASLD presentan un consumo excesivo de alcohol no reportado en los cuestionarios médicos y, por tanto, deberían ser definidos como MetALD (4). El alto consumo de alcohol no reconocido por el paciente queda reflejado en el desbalance observado en estudios poblacionales, donde se estima una prevalencia de MASLD de hasta 32,5%, mientras que la prevalencia de MetALD es solo del 2,5% (5). En este contexto, se reconoce la necesidad de disponer de biomarcadores capaces de distinguir entre MASLD y MetALD, dado que el manejo de cada enfermedad es diferente. En pacientes con MASLD se deben direccionar los esfuerzos terapéuticos al control de sus comorbilidades metabólicas (6), mientras que en los pacientes con MetALD se deben emplear terapias médicas para la adicción al alcohol ya que han mostrado una menor incidencia de progresión a etapas avanzadas de la enfermedad hepática (7).

El hierro hepático está implicado en la fisiopatología y progresión de la SLD (8). El consumo excesivo de alcohol presenta una sobrecarga de

hierro significativa que podría considerarse como un biomarcador objetivo y ampliamente disponible para apoyar la diferenciación entre pacientes con MASLD o MetALD. En la era de los biomarcadores no invasivos, la imagen por Resonancia Magnética (RM) emerge como la prueba de referencia para la cuantificación del contenido de hierro hepático (9). Además, el uso de la RM está incluida en los algoritmos de manejo y estratificación del riesgo de los pacientes MASLD, ofreciendo una ventana de oportunidad para evaluar el papel del hierro hepático (6). Así pues, el objetivo de este trabajo es evaluar las diferencias en los niveles de hierro en la esteatosis hepática alcohólica frente a la metabólica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo, transversal y multicéntrico entre 2017 y 2023. Los tres hospitales participantes fueron el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Arnau de Villanova. La pregunta de investigación PICO que pretende responder este estudio fue la siguiente:

- **P (población):** pacientes con enfermedad hepática esteatótica e indicación clínica para la realización de una biopsia hepática. Los criterios de exclusión fueron una muestra histológica inadecuada para la interpretación, y la presencia de enfermedades hematológicas o neoplásicas concomitantes. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados acerca del estudio. Todos los procedimientos del estudio se adhieren a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. El estudio tuvo la aprobación de los comités de ética de los hospitales participantes (números de registros: 2016/2019, 2017/0031/PI, 29/2019; fechas respectivas de aprobación: 27/10/2016, 30/03/2017, 27/11/2019).
- **I (intervención):** pruebas complementarias realizadas para determinar el estado del hierro hepático mediante analítica, RM y patología.
 - Analítica sanguínea: ferritina (ng/mL). Se definió hiperferritinemia metabólica como valores de ferritina superiores a 200 ng/mL en mujeres y 300 ng/mL en hombres (10).
 - RM: con un equipo de 3.0 Tesla (*Philips Healthcare*) se obtuvieron imágenes MECSE (multieco de gradiente con desplazamiento químico) para la determinación del ratio $R2^*$ en s^{-1} como biomarcador de hierro hepático y de la FGDP (“fracción grasa por densidad protónica”) como biomarcador del porcentaje de grasa intrahepática (9,11). Los casos con $R2^*$

$>70s^{-1}$ fueron definidos como sobrecarga de hierro, y aquellos con FGDP $>15\%$ como infiltración moderada-alta de grasa (11).

- Anatomía patológica: las biopsias hepáticas se tiñeron con la tinción Perls y se analizaron tanto de manera tradicional al microscopio para gradar la afectación de los depósitos de hierro (ausente, leve, moderado, grave), como mediante patología digital. La técnica de patología digital se basa en la digitalización de las láminas histológicas mediante un escáner (*Ventana iScan HT*) para su posterior procesamiento computacional (programa MATLAB) y extracción del área proporcional de hierro (zona teñida en azul Perls) con respecto al total de la muestra (12).
- **C (comparación):** se compararon los diferentes biomarcadores del estado de hierro hepático entre los dos grupos de pacientes (MASLD vs. MetALD). La distinción de ambas poblaciones se realizó mediante el consumo auto-reportado de alcohol en el cuestionario médico anterior a la biopsia hepática. La entrevista médica se completó por el médico de confianza del paciente. Una anamnesis detallada llevada a cabo en Unidades especializadas de Hepatología es un método de referencia para reconocer el consumo de alcohol por parte de los pacientes (4).
- **O (objetivo):** diferenciar entre MASLD y MetALD para caracterizar a los pacientes con enfermedad hepática esteatótica dadas las limitaciones previamente mencionadas del consumo auto-reportado de alcohol en ámbitos menos especializados como puede ser Atención Primaria.

Para alcanzar el objetivo del estudio se llevó a cabo un análisis estadístico. Las variables continuas se expresaron como la media \pm desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, mientras que las variables categóricas lo hicieron como frecuencia absoluta y su porcentaje (%). La prueba ANOVA post-hoc de Bonferroni evaluó el grado de asociación entre el porcentaje de hierro hepático medido por patología digital y los grados histológicos de sobrecarga de hierro al microscopio convencional. La prueba U de Mann-Whitney para datos continuos y la prueba de chi-cuadrado para datos categóricos evaluaron las diferencias en la distribución de variables de la analítica sanguínea, RM y anatomía patológica entre los dos grupos. Se calculó el área bajo la curva (AUC) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) para evaluar el rendimiento diagnóstico de las mediciones séricas y de imagen RM para clasificar MASLD / MetALD. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software SPSS (versión 24; SPSS, IBM, Chicago, Ill). Para todas las pruebas se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 189 pacientes, de los cuales el 82% (n=156) eran MASLD y el 18% (n=33) se catalogaron como MetALD. De la población total, el 58% (n=109) eran mujeres. La edad y el índice de masa corporal medio fue de 56 ± 11 años y $28,4 \pm 5,1$ kg/m². El 40% (n=75) presentaban un síndrome metabólico y el 19% (n=36) una hiperferritinemia metabólica. La mediana del tiempo transcurrido entre la biopsia hepática y las pruebas analíticas y de RM fue de 18 (12-24) días. El 22% de los pacientes presentaron sobrecarga de hierro en la biopsia.

Los pacientes MetALD presentaron una mayor sobrecarga férrica en comparación con los pacientes MASLD. La **Figura 1** ilustra un aumento progresivo del porcentaje de hierro hepático medido por patología digital en los diferentes grados histológicos de hierro ($p < 0,001$). En cada grado histológico, los pacientes MetALD presentaban valores más elevados del porcentaje de hierro hepático. La **Figura 2** ilustra la distribución de los distintos parámetros relacionados con el hierro en pacientes MASLD y MetALD. Cabe destacar los siguientes resultados:

Los pacientes con MetALD presentan una mayor sobrecarga de hierro histológico. El 42% de estos pacientes tienen depósitos de hierro aumentados.

La ferritina es un marcador analítico sencillo que es capaz de discriminar entre pacientes MASLD y MetALD con un AUC = 0,656 (IC95% 0,542 – 0,771). Un valor de ferritina por encima de 330 ng/mL tiene una especificidad del 90% para diagnosticar los casos de MetALD.

En cuanto a la RM, el parámetro R2* no permite discriminar entre ambas poblaciones de SLD. Sin embargo, la FGDP está más aumentada en la esteatosis hepática metabólica y es capaz de discriminar MASLD-MetALD con un AUC = 0,758 (IC95% 0,665 – 0,851). Un valor de FGDP superior al 13% tiene una especificidad del 90% para diagnosticar los casos de MASLD.

DISCUSIÓN

Excluyendo a la hemocromatosis hereditaria, la disregulación del metabolismo del hierro es común en las enfermedades hepáticas crónicas, habiéndose asociado con la gravedad de la enfermedad hepática y con un peor pronóstico (13). Es por ello necesario definir la sobrecarga de hierro como factor de riesgo, establecer su umbral de toxicidad, y promover las intervenciones farmacológicas adecuadas más allá de la flebotomía y los quelantes orales del hierro. Recientemente se ha ensayado la eficacia terapéutica de un agonista de la hepcidina que ha demostrado disminuir la acumulación de hierro intrahepático, y podría ser una opción

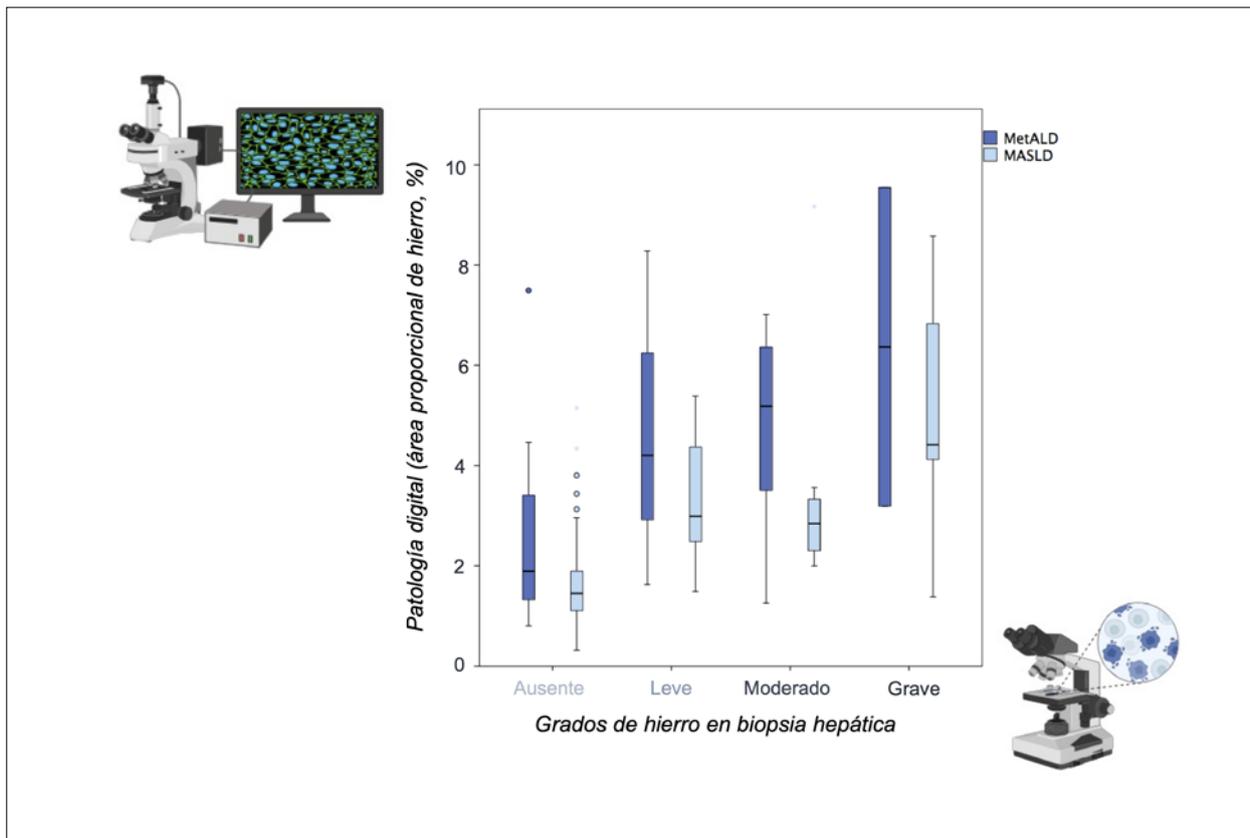


Figura 1. Diagrama de cajas que muestra la distribución de los valores de área proporcional de hierro según el grado de sobrecarga de hierro, estratificado por etiologías. Las cajas azul oscuro corresponden a MetALD (esteatosis hepática alcohólica) y las cajas azul claro a MASLD (esteatosis hepática metabólica).

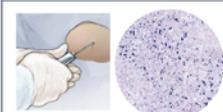
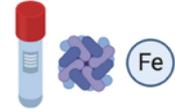
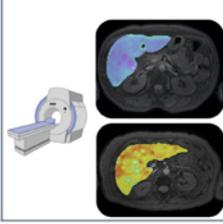
		 MASLD (n=156)	 MetALD (n=33)	P-valor
	ANATOMÍA PATOLÓGICA			
	• Escala histológica (\geq grado 1)	28 (17%)	14 (42%)	0,001
	• Patología digital (%Fe)	1,9 \pm 1,3%	3,4 \pm 2,3%	< 0,001
	ANÁLITICA SANGUÍNEA			
	• Ferritina (ng/mL)	102 (48 - 230)	174 (113 - 368)	0,016
	• Hiperferritinemia metabólica	26 (16%)	10 (31%)	0,045
	RESONANCIA MAGNÉTICA			
	• Parámetro R2* (s^{-1})	58 \pm 19	65 \pm 37	0,188
	• Sobrecarga férrica ($>70 s^{-1}$)	38 (22%)	11 (32%)	0,180
	• Parámetro FGDP (%)	14 \pm 5	10 \pm 3	< 0,001
	• Sobrecarga moderada-grave de grasa ($>15\%$)	60 (34%)	3 (9%)	0,003

Figura 2. Distribución de marcadores de hierro en histología, séricos y de imagen en pacientes con MASLD (esteatosis hepática metabólica) y MetALD (esteatosis hepática alcohólica).

terapéutica en pacientes seleccionados que padecen enfermedades hepáticas con sobrecarga marcada de hierro (14).

En este trabajo, el 22% de los pacientes con SLD presentaron una sobrecarga de hierro en la biopsia. Es importante identificar de forma sencilla a estos pacientes ya que existe una clara relación entre los depósitos de hierro y la gravedad de la enfermedad hepática (15). La ferritina es una proteína de almacenamiento del hierro que refleja las reservas de hierro en el cuerpo. Los niveles de ferritina pueden estar elevados en la SLD debido a la inflamación sistémica (metabólica, alcohólica) y/o a la sobrecarga de hierro. En nuestra serie, la prevalencia de la hiperferritinemia metabólica fue del doble en sujetos con MetALD (31%). Un mensaje derivado

de estos resultados es el uso en la práctica clínica de unos niveles de ferritina sérica >330 ng/mL para sospechar un consumo de alcohol excesivo en sujetos MASLD que no reportan el consumo de alcohol.

La imagen médica obtenida por RM permite cuantificar el contenido de hierro hepático. La secuencia de mayor precisión diagnóstica, que además permite la cuantificación simultánea de grasa y hierro, es la MECSE (9).

La **Tabla 1** resume los estudios que han evaluado la precisión diagnóstica de RM para el diagnóstico de sobrecarga de hierro en pacientes con hepatopatía crónica (11,17-20). Cabe destacar de esta tabla resumen que la categoría MetALD está infrarrepresentada en los estudios publicados hasta la fecha.

Tabla 1. Estudios realizados en pacientes con enfermedad hepática crónica que han evaluado la imagen RM para la detección y cuantificación de hierro hepático.

Estudio	Población	Protocolo RM	Objetivo	Histología	Precisión diagnóstica
<i>Marti-Aguado D, 2022 [11]</i>	n = 165 61% MASLD 6% MetALD España	3.0 T; Mapa T2 (MESCE); R2*(s ⁻¹)	Grados de hierro	Escala Scheuer (Fe0-4) Patología digital (%Fe)	AUC Fe ≥1: 0,850 R2* r: 0.65 (p<0,002)
<i>Bashir MR, 2019 [17]</i>	n = 204 100% MASLD Estados Unidos	3.0 T; Mapa T2 (MESCE); R2*(s ⁻¹)	Localización del hierro	Hepatocitario (escala Fe0-4) Sinusoidal (escala Fe0-2)	Correlación con R2* p=0.1 Correlación con R2 p=0.05
<i>Karlsson, M, 2019 [18]</i>	n = 81 40% MASLD 2% MetALD Suecia	1.5T, Mapa T2 (mDIXON); R2*(s ⁻¹)	Concentración hierro hepático	Concentración hierro (mg/gr) Sobrecarga hierro > 1,2 mg/gr	R2* r: 0.82 (p<0,001) AUC >1,2 mg/gr: 0,969
<i>d'Assignies G, 2018 [19]</i>	n = 105 50% MASLD 14% MetALD Francia	3.0 T; multieco de gradiente (Achieva); R2*(s ⁻¹)	Concentración hierro hepático	Concentración hierro (µmol/gr) Sobrecarga hierro > 36 µmol/gr	R2* r: 0.95 (p<0,001) AUC >36 µmol/gr: 0,987
<i>McDonald N, 2018 [20]</i>	n = 161 36% MASLD 26% MetALD Reino Unido	3.0 T; Mapa T2 (shMOLLI); T2* (mseg) (LiverMulti-Scan)	Grados de hierro	Escala Scheuer (Fe0-4)	T2* r: 0,34 (p<0,001) AUC Fe ≥1: 0,790

Abreviaturas: AUC, área debajo de la curva; Fe, hierro; gr: gramos; MASLD, esteatosis hepática metabólica; MetALD, esteatosis hepática alcohólica; mg, miligramo; µmol, micromoles; mseg, milisegundos; p, p-valor; r, coeficiente de correlación; RM, Resonancia Magnética; T, Tesla.

Además, existe un sesgo por el espectro de la enfermedad en estos estudios dada que evalúan una población con ausencia de hierro (el 80% de los pacientes incluidos no tienen sobrecarga de hierro) o bien con marcada elevación de los depósitos de hierro hepático (pacientes diagnosticados de hemocromatosis). Se ha de reconocer que la comparación entre condiciones extremas (sujetos sin y con marcada sobrecarga de hierro) tiende a maximizar las diferencias estadísticamente significativas en los estudio de correlación. En nuestra serie se incluyen más pacientes MetALD y con estadios intermedios de sobrecarga férrica, y se muestra que, a pesar de la precisión diagnóstica del biomarcador R2*, éste no es capaz de diferenciar entre MASLD y MetALD. La interpretación que los autores hacen de este resultado es que R2* también puede estar relacionado con la FGDP, especialmente en casos con sobrecarga leve de hierro (9,17). De hecho, el biomarcador de grasa FGDP está significativamente más aumentado en pacientes MASLD, en comparación con MetALD. La prevalencia de infiltración moderada-grave de grasa intrahepática fue del triple en sujetos MASLD (34%).

En conclusión, la sobrecarga de hierro es frecuente en la SLD y se correlaciona principalmente con el consumo excesivo de alcohol. La ferritina, como marcador de los depósitos de hierro, permite identificar los casos MetALD entre los pacientes MASLD que no han reportado un consumo excesivo de alcohol.

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. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78(6):1966-1986.
2. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. *JHEP Rep*. 2021; 3(3):100261.
3. Díaz LA, Arab JP, Louvet A, Bataller R, Arrese M. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023; 20(12):764-783.
4. Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebinger G, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;77(4):918-930.
5. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Victor DW, Mylonakis E, Nouredin M. Prevalence of Steatotic Liver Disease (MASLD, MetALD, and ALD) in the United States: NHANES 2017-2020. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online November 8, 2023. doi:10.1016/j.cgh.2023.11.003.
6. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562.
7. Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, et al. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213014.
8. Maus M, López-Polo V, Mateo L, et al. Iron accumulation drives fibrosis, senescence and the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Metab*. Published online December 14, 2023. doi: 10.1038/s42255-023-00928-2.
9. Reeder SB, Yokoo T, França M, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology*. 2023; 307(1):e221856.
10. Valenti L, Corradini E, Adams LA, et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2023; 19(5):299-310. doi:10.1038/s41574-023-00807-6.
11. Martí-Aguado D, Jiménez-Pastor A, Alberich-Bayarri Á, et al. Automated Whole-Liver MRI Segmentation to Assess Steatosis and Iron Quantification in Chronic Liver Disease. *Radiology*. 2022; 302(2):345-354.
12. Martí-Aguado D, Rodríguez-Ortega A, Mestre-Alagarda C, et al. Digital pathology: accurate technique for quantitative assessment of histological features in metabolic-associated fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 53(1):160-171.
13. Czaja AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis - pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49(6):681-701.
14. Kowdley KV, Modi NB, Peltekian K, et al. Rusfertide for the treatment of iron overload in HFE-related haemochromatosis: an open-label, multicentre, proof-of-concept phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023; 8(12):1118-1128.
15. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(2):448-457.
16. Suresh D, Li A, Miller MJ, Wijarnpreecha K, Chen VL. Associations between metabolic hyperferritinaemia, fibrosis-promoting alleles and clinical outcomes in steatotic liver disease. *Liver Int*. Published online November 16, 2023. doi:10.1111/liv.15787.

17. Bashir MR, Wolfson T, Gamst AC, et al. Hepatic R2* is more strongly associated with proton density fat fraction than histologic liver iron scores in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging*. 2019; 49(5):1456-1466.
18. Karlsson, M., Ekstedt, M., Dahlstrom, N., et al. Liver R2* is affected by both iron and fat: A dual biopsy-validated study of chronic liver disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019; 50:325-333.
19. d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *Eur Radiol*. 2018; 28(5):2022-2030.
20. McDonald N, Eddowes PJ, Hodson J, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):9189.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Depósitos de hierro en la hepatopatía alcohólica y metabólica. *An RANM*. 2023;140(03): 277–283. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.doc01

REVISITANDO EL BINOMIO DAPTOMICINA Y ENTEROCOCOS: IMPACTO ECOLÓGICO EN UN HOSPITAL DEL SUDESTE ESPAÑOL DE UN ANTIBIÓTICO DE ÚLTIMO RECURSO CLÍNICO

REVISITING THE BINOMIAL DAPTOMYCIN AND ENTEROCOCCI: ECOLOGICAL IMPACT IN A HOSPITAL IN SOUTHEASTERN SPAIN OF AN ANTIBIOTIC OF LAST CLINICAL RESOURCE

José Andrés Fernández-Alonso^{1,2}; Irene Pedrosa-Corral^{2,3}; Ana Franco-Acosta^{2,3}; Manuela Expósito-Ruiz^{2,4}; Pilar Aznarte-Padial^{2,5}; José María Navarro-Marí^{2,3}; José Gutiérrez-Fernández^{1,2,3}

1. Departamento de Microbiología, Universidad de Granada.
2. Instituto de Investigación BioSanitaria de Granada (ibs-Granada)
3. Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
4. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Granada.
5. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Palabras clave:

Daptomicina;
Sensibilidad;
Resistencia;
Enterococos.

Keywords:

Daptomycin;
Susceptibility;
Resistance;
Enterococci.

Resumen

Objetivos: Se analiza la evolución de la sensibilidad a diferentes antibióticos, incluyendo daptomicina, de los aislados de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, junto con el consumo de este antibiótico y una revisión sistemática.

Métodos: Se revisan los trabajos publicados antes de 2022, sobre los perfiles genéticos de resistencia de los enterococos productores de infecciones, empleando la base de datos MEDLINE. Se describe la sensibilidad de los enterococos urinarios, entre 2012 y 2021. Se recogió la información del consumo de daptomicina. Se analizó su relación con la no susceptibilidad, y si la existencia de esta alteraba los perfiles de sensibilidad a otros antibióticos analizados.

Resultados: Existe un grupo heterogéneo de genes que se ven alterados cuando se produce la no susceptibilidad a daptomicina, como los sistemas LiaFSR y YycFGHIJ y las enzimas Cls y GdpD, principalmente implicados en la respuesta al estrés en la membrana celular y en el control de la concentración de fosfolípidos en la membrana. Se demuestra que, en el caso de *E. faecium*, hay una correlación positiva entre el consumo de daptomicina y el aumento de aislados no susceptibles, de la misma manera que la no susceptibilidad a daptomicina se asocia con alteraciones en el perfil de sensibilidad de los aislados para algunos antibióticos, tanto para *E. faecium*, como para *E. faecalis*.

Conclusión: Tras la revisión sistemática realizada se concluye que existen genes responsables de la falta de susceptibilidad a daptomicina. Hay una correlación positiva entre el uso de daptomicina y la no susceptibilidad: a mayor uso, mayor no susceptibilidad al antibiótico. Los perfiles de sensibilidad a otros antibióticos se ven asociados a la no susceptibilidad a daptomicina.

Abstract

Background: It analyzes the evolution of the susceptibility profile to different antibiotics, including daptomycin, of isolates of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from urinary cultures, together with the consumption of this antibiotic and a systematic review.

Methods: Studies published before 2022 on the genetic profiles of resistance of infection-producing enterococci are reviewed, using the MEDLINE database. Urinary enterococci are described between 2012 and 2021. Information on daptomycin consumption was collected. Its relationship with non-susceptibility was analyzed, and whether the existence of this altered the susceptibility profiles to other antibiotics analyzed.

Results: There is a heterogeneous group of genes that are altered when non-susceptibility to daptomycin occurs, such as the LiaFSR and YycFGHIJ systems and the enzymes Cls and GdpD, mainly involved in the response to stress in the cell membrane and in the control of the concentration of phospholipids in the membrane. It is shown that, in the case of *E. faecium*, there is a positive correla-

Autor para la correspondencia

José Gutiérrez-Fernández
Laboratorio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves
Av. de las Fuerzas Armadas, 2 · 18014 Granada
E-Mail: josegf@ugr.es

tion between the consumption of daptomycin and the increase in non-susceptible isolates, in the same way that non-susceptibility to daptomycin is associated with alterations in the susceptibility profile of the isolates for some antibiotics, both for *E. faecium* and for *E. faecalis*.

Conclusion: After the systematic review carried out, it is concluded that there are genes responsible for the lack of susceptibility to daptomycin. There is a positive correlation between the use of daptomycin and non-susceptibility, the greater the use, the greater the non-susceptibility to the antibiotic. Sensitivity profiles to other antibiotics are associated with non-susceptibility to daptomycin.

INTRODUCCIÓN

Daptomicina (DAP) fue descubierta a finales de los ochenta en aislados de *Streptomyces roseosporus* procedentes del suelo de Turquía (1). Las máximas concentraciones séricas alcanzadas son de 160 mg/L y la semivida oscila entre 8 y 9 h, aumentando en la insuficiencia renal (2). La excreción renal es de forma activa en un porcentaje del 78% (3), por lo tanto, susceptible de ser empleado en la infección urinaria de vías altas. Su volumen de distribución es bajo (0,1 L/kg) y se limita al plasma y el líquido intersticial, con un metabolismo que todavía no es bien conocido. Es un bactericida potente y con un efecto constante, sobre todo a nivel del mesosoma septal, lugar donde se acumula cardiolipina bacteriana responsable de parte de las funciones de la membrana citoplasmática (4). Al no producir una lisis bacteriana directa, evita la liberación de citoquinas proinflamatorias. DAP muestra efecto posantibiótico, lo que permite utilizar una dosis diaria, y su efecto clínico es concentración-dependiente, donde el valor de PK/PD y la dosis terapéutica deben adaptarse bien a la concentración mínima inhibitoria (CMI), aunque esta es difícil de calcular, para conocer el valor de la fÁrea bajo la curva / CMI, marcador empleado para vigilar su eficacia clínica (1). El método de referencia es la dilución, aunque su formato automatizado puede mostrar un valor ligeramente más alto y la prueba de difusión con disco no está aprobada (5). Muestra actividad in-vitro sólo frente a bacterias grampositivas, aerobios y anaerobios. Su uso en Europa está aceptado desde 2003, en pacientes mayores de un año, con infecciones graves por *Staphylococcus* y *Streptococcus* β -hemolíticos, que son resistentes a otros antibióticos (6). En el caso de *Enterococcus*, no existe suficiente experiencia clínica y su uso no está aprobado para tratar infecciones graves por aislados resistentes a vancomicina, a diferencia de lo que ocurre en los EE. UU.. Aquí se emplean, para *Enterococcus faecalis*, dosis de 6 mg/kg/día, que puede llegar hasta 12 mg/kg/día en caso de ser necesario; siendo esta dosis la empleada para *Enterococcus faecium* en los aislados que son “sensible dosis dependientes” (7), aunque los fracasos clínicos se han descrito incluso con CMI de 2 y 4 mg/L, por el desarrollo de resistencia o tolerancia por mutaciones de los genes del sistema LiaFSR, encargado de la reparación de la membrana celular bacteriana

(5). Por eso la FDA no aprueba este fármaco para tratar las infecciones por *E. faecium*. Lo que sí se ha demostrado es un aumento del consumo en España de DAP (8) para diferentes escenarios clínicos, y, tanto de forma empírica como dirigida. Recientemente se informa cada vez más la aparición de resistencia a DAP en enterococos durante el tratamiento, o como un fenómeno acompañante en el tratamiento de infecciones por otros patógenos (9, 10), aunque esto no evita la aparición de aislados clínicos resistentes en sujetos sin evidencia de tratamiento previo con DAP (11, 12). A pesar de estos hechos aislados, no existen estudios globales recientes de los mecanismos de resistencia de los enterococos a DAP y sobre la evolución de la susceptibilidad en los aislamientos clínicos. Las escasas publicaciones que existen son de estudios transversales (13). En este trabajo se realiza una revisión sistemática de las publicaciones sobre los mecanismos de resistencia y se analiza la evolución de la CMI a DAP entre los aislados clínicos de *Enterococcus*, relacionándola con su consumo hospitalario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática

Se han seguido las normas de PRISMA (<https://prisma-statement.org/>) para realizar esta revisión. Para la realización de la revisión sistemática sobre la base genética conocida de la resistencia a DAP en las especies *E. faecium* y *E. faecalis* se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, a fecha de 1 de diciembre de 2021, utilizando las palabras clave “*Enterococcus*”, “daptomycin”, y “resistant”, con un resultado total de 680 artículos. Dado que un objetivo del trabajo era el estudio de las bases genéticas de la resistencia a DAP, se seleccionaron aquellos que trataran esas bases de manera demostrable dando como resultado genes concretos. Se elaboró una tabla con la siguiente información: la especie microbiana estudiada, la metodología utilizada para obtener los resultados, el gen que se encontró modificado y, en los casos posibles, la posición y tipo de mutación que produce la resistencia a DAP.

Análisis de la evolución de la CMI a DAP y su consumo hospitalario.

Se realizó un análisis del perfil de sensibilidad de los *Enterococcus* aislados en todos los urocultivos significativos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada entre el 1 de enero 2012 y el 31 de diciembre de 2021. El Hospital es un complejo asistencial regional constituido por tres centros (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Neuro-Traumatología y Rehabilitación) que tiene una actividad asistencial de tercer nivel en la provincia. En nuestro estudio, la población asistida estuvo constituida por pacientes procedentes exclusivamente de atención especializada, como signo de importancia clínica. Se careció de la información expresa sobre los síntomas urinarios. Las muestras, obtenidas mediante sondaje provisional, micción media, sonda permanente, catéter de nefrostomía y bolsa colectora de niños, fueron procesadas siguiendo un protocolo estricto de trabajo (14). Una vez clasificadas las muestras se procedió a la identificación de las colonias y estudio de sensibilidad a antimicrobianos mediante microdilución automatizada (MicroScan Walkaway, Beckman Coulter, Barcelona, España). Los antibióticos ensayados fueron DAP, ampicilina, ciprofloxacino, eritromicina, estreptomina (512 mg/L), fosfomicina, gentamicina (128 mg/L), levofloxacino, linezolid, nitrofurantoina, penicilina, synergid para *E. faecium*, tetraciclina, teicoplanina y vancomicina. Los aislados se clasificaron en sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico de acuerdo con las recomendaciones del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; <https://www.eucast.org/>) del año 2022, y para DAP se estratificaron los resultados en < 1, 2, 4 y > 4mg/L. Se usaron criterios del CLSI 2022 en el caso de penicilina, eritromicina, tetraciclina y fosfomicina, con igual criterio en ambas especies. Una vez realizados los urocultivos se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, partiendo de todos los datos y resultados registrados en el sistema de información del laboratorio (SIL) del Servicio de Microbiología del HUVN, para calcular los porcentajes de cada categoría clínica de cada antibiótico. No se excluyeron del estudio las muestras de pacientes con factores de riesgo tales como tratamiento inmunosupresor, cirugía urológica reciente, neovejiga, u otro tipo de derivación urinaria, vejiga neurógena, procedimientos invasivos sobre la vía urinaria y antecedentes de profilaxis antibiótica. Se excluyeron los resultados procedentes de muestras diferentes de un mismo paciente cuando, con igual resultado microbiológico, fueron obtenidas con un intervalo inferior a 20 días; así como cuando la muestra clínica no estuviera correctamente filiada o el volante de petición analítica no estuviera correctamente relleno.

Además, para conocer la capacidad de la prueba de gradiente de difusión para detectar la CMI de DAP, en una muestra de 98 aislados clínicos de 2020 y 2021 que presentaron una CMI >4 mg/L con MicroScan (14-14,28%- *E. faecalis* y 84-85,72%-

E. faecium) fueron estudiados mediante E-test (Liofilchem, Rosetodegli Abruzzi, Italia) en medio sólido de Mueller-Hinton (BD, Madrid, España), con lectura a las 24h. de incubación a 37°C.

Análisis estadístico

Para estudiar la relación entre la susceptibilidad a daptomicina y el resto de los antibióticos estudiados, tanto para *E. faecium* como *E. faecalis*, se realizaron tablas de contingencia, y se aplicaron las pruebas chi-cuadrado de Pearson o exacto de Fisher, en los casos con más del 20% de las frecuencias esperadas inferiores a 5. Tras calcular el consumo anual de DAP por cada 100 estancias (DDD/1000 stays), se estudió la relación entre éste y el aumento de la CMI, mediante el coeficiente de correlación de Pearson para *E. faecium* y el coeficiente de correlación de Spearman para *E. faecalis*, debido al incumplimiento de la hipótesis de normalidad. La normalidad de las variables numéricas se contrastó con la prueba de Shapiro-Wilks. Para todos los contrastes se consideró un nivel de significación de 0,05. Los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics 19 y R 4.0.5.

El protocolo de estudio se realizó conforme con la Declaración de Helsinki. Durante éste, no se realizó ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios, y se utilizó solo el material biológico para el diagnóstico estándar de infecciones urinarias prescrito por los médicos. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima, donde los sujetos fueron identificados sólo mediante el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) y sustituidos por episodios infecciosos diferentes. La entidad que concedió el permiso para acceder a los datos y utilizarlos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España.

RESULTADOS

Revisión Sistemática

Tras realizar la revisión sistemática de los trabajos publicados se seleccionaron 14 publicaciones (tabla 1) que estudiaron las bases genéticas de la resistencia a DAP de manera demostrable, dando como resultado genes concretos: 6 trabajos estudiaron las resistencias en *E. faecium*, 5 en *E. faecalis* y 3 en ambas especies. La metodología de estos estudios es principalmente secuenciación Illumina y en algunos casos mutagénesis, aunque también utilizan otras metodologías como secuenciación Sanger o análisis de MLST, pero con menor frecuencia. El grupo de genes más estudiado son los pertenecientes a la familia del sistema LiaFSR, remarcando LiaS y LiaR. En estos genes se encontraron mutaciones en sitios concretos de la proteína final de la transcripción de estos, en el caso de LiaS resaltó la sustitución T120S y en el caso de LiaR la sustitución W73C (15, 16, 17, 18), aunque en LiaR también encontramos

sustitución en S19F (11). También encontramos el gen LiaX con delección en 289 (19). Por último, en este grupo encontramos que las mutaciones en LiaF también son importantes para el fenotipo resistente, marcando en LiaF la delección 177 (19, 20, 21). Por otro lado, hay trabajos que estudian los genes que codifican para Cls u GdpD, que son enzimas que regulan la concentración de fosfolípidos en la membrana. En este caso la concordancia en el sitio de mutación no es tan grande, sino que podemos observar cómo mutaciones diferentes conllevan al fenotipo resistente. En Cls encontramos las sustituciones H215R (22, 23), R267C (24), P181H (24), R218Q (25); delección en 61 (18); y MPL110 (18). En el caso de GdpD, aunque se estudia en más trabajos, sólo tenemos mutación detectada en uno, la delección en 170 (19, 26). También participan en el fenotipo de resistencia o tolerancia las proteínas codificadas en el sistema YycFG y su sistema de proteínas accesorias YycHIJ. Las mutaciones en estos genes por sí solas no la producen, sino que colaboran en la aparición y aunque se nombra en varios estudios solo aparece una mutación detectada, la sustitución S333L en el gen YycG (19, 20).

Se han descrito otros mecanismos menos importantes, pero que también participan en la regulación de los fosfolípidos de membrana o en la respuesta al estrés y que pueden contribuir a la aparición de resistencias a DAP. Así, se describe la implicación de las sustituciones G292A y T299S en el gen Cfa (26), alteraciones en los genes MprF, RrmA o TelA (15), sustitución A327T en el gen EzrA y sustitución C418Y en el gen Aad (22), y cambios en el componente IIC del sistema fosfotransferasa o en la N-acetilmuramoyl-1-alanina amidasa (27).

Análisis de la evolución de la CMI a DAP y su consumo hospitalario

Se estudiaron 79.913 urocultivos, de los que resultaron positivos 29.568 (37%) y de los

cuales *Enterococcus* fueron 7.392 (25%): 990 (13,4%) *E. faecium* y 6.402 (86,6%) *E. faecalis*. Se obtuvo la información sobre la susceptibilidad a 15 antibióticos (tablas 2 y 3), destacando un incremento anual de los aislados de *E. faecium* con una CMI > 4 mg/L de DAP. En la tabla 4 se muestra el consumo de DAP por año, y los datos calculados por cada 100 estancias por año. Para los aislados clínicos de *E. faecium* existe una correlación negativa estadísticamente significativa ($p=0,018$; $p=0,02$), entre el consumo anual y consumo anual por cada 100 estancias de DAP, y el porcentaje de aislados clínicos con CMI ≤ 4 mg/L (figura 1): cuanto mayor es el consumo anual de DAP menor es el porcentaje de aislados clínicos con CMI ≤ 4 mg/L. En el caso de los aislados de *E. faecalis*, no se puede demostrar, de momento, que exista una correlación estadísticamente significativa ($p=0,987$; $p=0,855$) entre el consumo anual y consumo anual por cada 100 estancias de DAP, y el porcentaje de aislados cuyo CMI ≤ 4 mg/L. En la tabla 5 se relaciona la resistencia al resto de los antibióticos y los valores de CMI > 4mg/L de DAP. De algunos antibióticos, como ampicilina, vancomicina y teicoplanina, no se pudo calcular el estadístico debido a que todos los aislados tuvieron igual comportamiento. Así los antibióticos para los que hubo asociación entre su fenotipo de resistencia, con aumento o reducción de esta, y la CMI > 4 mg/L de DAP fueron, en *E. faecium*, para ciprofloxacino ($p=0,038$), estreptomycin sinergia ($p<0,001$), fosfomicina ($p=0,044$), gentamicina sinergia ($p=0,005$) y tetraciclina ($p<0,001$). En el caso de *E. faecalis* se encontró asociación en eritromicina ($p<0,001$), linezolid ($p<0,001$), y tetraciclina ($p<0,009$). En el caso de *E. faecium*, aumentó la resistencia a ciprofloxacina, tetraciclina y estreptomycin, y se redujo a fosfomicina y gentamicina. En el caso de *E. faecalis*, aumentó la resistencia a linezolid y se redujo eritromicina y tetraciclina. Con la prueba del gradiente de difusión sólo 35 (35,7%) aislados de *E. faecium*, de los 98 enterococos estudiados, tuvieron una CMI > 4 mg/L.

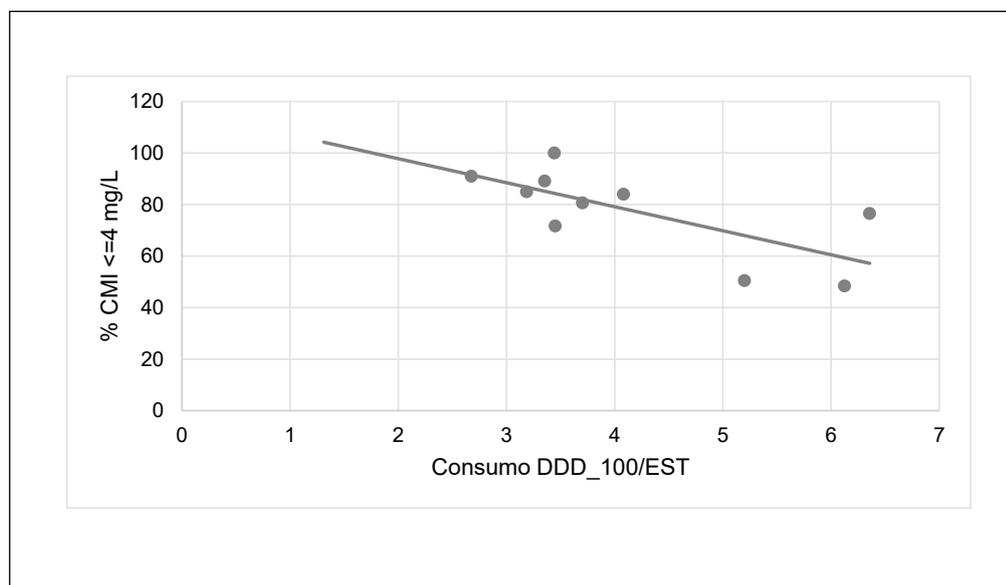


Figura 1. Relación entre el consumo anual de daptomicina por cada 100 estancias y el porcentaje de aislados de *E. faecium* con CMI ≤ 4 mg/L. % anual de *E. faecium* con CMI ≤ 4 mg/L: 2012 = 100%; 2013 = 89,09%; 2014 = 80,65%; 2015 = 84%; 2016 = 84,96%; 2017 = 90,96%; 2018 = 71,65%; 2019 = 50,48%; 2020 = 48,41%; 2021 = 76,52%.

Tabla 1. Resumen de los mecanismos de resistencia descritos en los enterococos frente a daptomicina tras la revisión sistemática.

ID	Referencia	Microorganismo	Metodología
1	Arias et al., 2011	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> (S613 y R712)	Secuenciación Illumina y secuenciación sanger reemplazamiento alélico
2	Palmer et al., 2011	<i>E. faecalis</i> V583	Secuenciación Illumina
3	Humphries et al., 2012	<i>E. faecium</i> cepas 5938, 8019, 5994	Secuenciación genoma completo por lectura de secuencias emparejadas por Illumina
4	Tran, Panesso, Gao, et al., 2013	<i>E. faecium</i> (R497 y R446)	Secuenciación genoma completo por lectura de secuencias emparejadas por Illumina
5	Davlieva et al., 2013	<i>E. faecium</i> (Cls447a), <i>E. faecalis</i> (Cls613a)	Secuenciación comparativa y mutagénesis
6	Tran, Panesso, Mishra, et al., 2013	<i>E. faecalis</i>	Mutagénesis
7	Munita et al., 2013	<i>E. faecalis</i> S613, R712, y derivado de S613 del177	Secuenciación sanger
8	Diaz et al., 2014	<i>E. faecium</i>	Secuenciación genoma completo por lectura de secuencias emparejadas por Illumina
9	Panesso et al., 2015	<i>E. faecium</i> (R497 y R446)	secuenciación genómica y mutagénesis
10	Lellek et al., 2015	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Secuenciación sanger del genoma completo
11	Sorlózano et al., 2015)	<i>E. faecium</i>	Multilocus sequence typing (MLST) analysis
12	Rashid et al., 2017	<i>E. faecalis</i> (OG1RF mutada en lab)	evolución in vitro de OG1RF (cepas Dap21 y Dap22) y secuenciación Illumina
13	Chacko et al., 2018	<i>E. faecium</i> (A-F según días por avances en resistencias)	Secuenciación masiva del genoma por secuenciación Illumina
14	Khan et al., 2019	<i>E. faecalis</i> S613 y R712	Secuenciación shotgun PCR cuantitativa y secuenciación Illumina del ADN

Sitio de Mutación	Mutación detectada
	LiaF, LiaS, LiaR, GdpD, Cls
Cls, proteína membrana EF1797	Cls(R218Q)
EzrA, Aad, Cls	EzrA(A327T), Aad(C418Y), Cls(H215R)
YycG, Cfa	YyCG(S333L), Cfa (G292A, T299S)
Cls	Cls(H215R)
LiaF, GdpD, ClsI	LiaF(del177), GdpD(del170), Cls(61)
LiaF, GdpD, Cls	LiaF(delecion177)
LiaS, LiaR, LiaF, YycH, YycG, YycI, Cls, MprF, Cfa, GdpD, proteína dominio HD, RrmA y TelA	LiaS(T120S), LiaR(W73C)
LiaS, LiaR, Cls, YycG	LiaS(T120S), LiaR(W73C), Cls(MPL110), YyCG(S333L)
Cls, Regulador similar a PadR, proteína transmembrana hipotética, hidrolasa dominio HD, componente IIC sistema fosfotransferasa, supuesta N-acetilmuramoil-1-alanina amidasa	
LiaR, Cls	LiaR(S19F), Cls(R218Q)
Cls1, Cls2, chaperona putativa, proteína membrana hipotética, hidrolasa dominio HD	Cls1(R267C), chaperona (cambio marco 272), proteína membrana (cambio marco 19), Cls2(P181H), proteína dominio HD (inserción de marco 84TARA85)
LiaS, LiaR	LiaS(Thr120Ala), LiaR(Trp73Cys)
LiaF, GdpD, Cls, LiaX	LiaF(del177), GdpD(del170), Cls(del61), LiaX(del289)

Tabla 2. Número total de aislamientos y porcentajes de cada valor de CMI a daptomicina (DAP) obtenida para cada año de estudio.

Microorganismo	CMI DAP	CMI 2012	CMI 2013	CMI 2014	CMI 2015	
<i>E. faecium</i>	<=1	3	3	3	4	
	2	5	8	1	10	
	4	16	38	21	49	
	>4	0	6	6	12	
	Total	24	55	31	75	
	%		12,50	5,45	9,68	5,33
			20,83	14,55	3,23	13,33
			66,67	69,09	67,74	65,33
			0,00	10,91	19,35	16,00
<i>E. faecalis</i>	<=1	330	560	484	419	
	2	72	223	290	127	
	4	7	27	28	16	
	>4	0	7	30	1	
	Total	409	817	832	563	
	%		80,68	68,54	58,17	74,42
			17,60	27,29	34,86	22,56
			1,71	3,30	3,37	2,84
			0,00	0,86	3,61	0,18

CMI 2016	CMI 2017	CMI 2018	CMI 2019	CMI 2020	CMI 2021
3	15	8	2	1	4
16	54	12	9	14	8
77	102	71	42	61	76
17	17	36	52	81	27
113	188	127	105	157	115
2,65	7,98	6,30	1,90	0,64	3,48
14,16	28,72	9,45	8,57	8,92	6,96
68,14	54,26	55,91	40,00	38,85	66,09
15,04	9,04	28,35	49,52	51,59	23,48
539	674	356	291	326	483
100	127	217	230	182	103
21	11	23	33	30	16
2	5	2	3	4	3
662	817	598	557	542	605
81,42	82,50	59,53	52,24	60,15	79,83
15,11	15,54	36,29	41,29	33,58	17,02
3,17	1,35	3,85	5,92	5,54	2,64
0,30	0,61	0,33	0,54	0,74	0,50

Tabla 3. Número de aislados R (resistente), I (intermedio), y S (sensible) y sus porcentajes al conjunto de los antibióticos.

Microorg.	DAP	AMP R	AMP S	AMP I	CIP R	CIP S	CIP I	ERI R	ERI S	ERI I
<i>E. faecium</i>	DAP CMI=>4 (254)	239	14	1	240	13	1	254	0	0
	%	94,1	5,5	0,4	94,5	5,1	0,4	100,0	0,0	0,0
	Total	254			254			254		
	DAP S (736)	667	66	0	667	46	23	723	5	8
	%	91,0	9,0	0,0	90,6	6,3	3,1	98,2	0,7	1,1
	Total	733			736			736		
<i>E. faecalis</i>	DAP CMI=>4 (29)	0	29	0	7	20	2	21	7	1
	%	0	100	0	24,1	69,0	6,9	72,41	24,14	3,45
	Total	29			29			29		
	DAP S (6345)	0	6331	0	1906	4223	216	5811	111	423
	%	0	100	0	30,0	66,56	3,40	91,58	1,7	6,7
	Total	6331			6345			6345		
Microorg.	DAP	LNZ R	LNZ S	LNZ I	NIT R	NIT S	NIT I	P R	P S	P I
<i>E. faecium</i>	DAP CMI=>4 (254)	2	252	0	17	237	0	232	22	0
	%	0,8	99,2	0,0	6,7	93,3	0,0	91,3	8,7	0,0
	Total	254			254			254		
	DAP S (736)	5	729	2	71	665	0	664	72	0
	%	0,7	99,0	0,3	9,6	90,4	0,0	90,2	9,8	0,0
	Total	736			736			736		
<i>E. faecalis</i>	DAP CMI=>4 (29)	3	24	2	1	28	0	1	28	0
	%	10,3	82,8	6,9	3,4	96,6	0,0	3,4	96,6	0,0
	Total	29			29			29		
	DAP S (6345)	31	6287	25	32	6276	37	38	6307	0
	%	0,5	99,1	0,4	0,5	98,9	0,6	0,6	99,4	0,0
	Total	6343			6345			6345		

DAP: daptomicina; AMP: ampicilina; CIP: ciprofloxacino; ERI: eritromicina; STR: estreptomicina; FOS: fosfomicina; TEC: teicoplanina; VA: vancomicina.

STR-s R	STR-s S	STR-s I	FOS R	FOS S	FOS I	GM-s R	GM-s S	GM-s I	LEV R	LEV S	LEV I
221	33	0	16	238	0	95	159	0	230	18	5
87,0	13,0	0,0	6,3	93,7	0,0	37,4	62,6	0,0	90,9	7,1	2,0
	254			254			254			253	
446	287	0	78	658	0	349	384	0	655	67	14
60,8	39,2	0,0	10,6	89,4	0,0	47,6	52,4	0,0	89,0	9,1	1,9
	733			736			733			736	
5	24	0	1	28	0	8	21	0	5	23	1
17,2	82,8	0,0	3,4	96,6	0,0	27,6	72,4	0,0	17,2	79,3	3,4
	29			29			29			29	
2056	4276	0	216	6129	0	2218	4114	0	1892	4407	45
32,5	67,5	0,0	3,4	96,6	0,0	35,0	65,0	0,0	29,8	69,5	0,7
	6332			6345			6332			6344	
Syn. R	Syn. S	Syn. I	TE R	TE S	TE I	TEC R	TEC S	TEC I	VA R	VA S	VA I
31	196	27	237	17	0	0	254	0	0	254	0
12,2	77,2	10,6	93,3	6,7	0,0	0,0	100,0	0,0	0	100	0
	254			254			254			254	
604	64	65	418	293	25	0	736	0	0	736	0
82,4	8,7	8,9	56,8	39,8	3,4	0,0	100,0	0,0	0	100	0
	733			736			736			736	
22	1	6	21	8	0	0	29	0	0	29	0
75,9	3,4	20,7	72,41	27,59	0	0	100	0	0	100	0
	29			29			29			29	
6312	11	9	5724	574	47	0	6344	0	0	6339	0
99,7	0,2	0,1	90,21	9,05	0,74	0	100	0	0	100	0
	6332			6345			6344			6339	

GM: gentamicina; LEV: levofloxacin; LNZ: linezolid; NIT: nitrofurantoina; P: penicilina; Syn.: synergid; TE: tetraciclina;

Tabla 4. Datos del consumo anual de daptomicina y cálculo de consumo por cada 100 estancias hospitalarias.

Año	DDDT/año	Estancias	DDD/100est
2010	3547	270.480	1,31137238
2011	6655	260.312	2,55654753
2012	7936,9	230.530	3,44289247
2013	7900,43	235.619	3,35305302
2014	9201,8	248.514	3,70272902
2015	9638,06	236.148	4,08136423
2016	8184,01	256.777	3,18720524
2017	7124,61	266.297	2,67543758
2018	8731,62	253.048	3,45057855
2019	12714,15	244.496	5,20014642
2020	12105,72	197.663	6,12442389
2021	14061,57	221.212	6,35660362

Tabla 5. Asociación entre los valores de CMI > 4 mg/L a daptomicina y la resistencia a otros antibióticos.

Antibiótico	p-valor	
	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
Ciprofloxacina	P=0.038*	P=0.499
Eritromicina	P=1	P<0.001**
Estreptomina Sinergia	P<0.001*	P=0.080
Fosfomicina	P=0.044**	P=1
Gentamicina Sinergia	P=0.005**	P=0.402
Levofloxacino	P=0.622	P=0.085
Linezolid	P=1	P<0.001*
Nitrofurantoina	P=0.154	P=0.15
Synercid	P=0.146	----
Tetraciclina	P<0.001*	P=0.009**

* aumentó la resistencia; ** se redujo la resistencia.

DISCUSIÓN

Aunque DAP ha sido una incorporación útil al repertorio de antibióticos a usar, según su uso clínico avanza, los informes de resistencias entre los enterococos son más habituales. Por eso comprender mejor la biología de la adaptación a DAP es crucial para conservar su utilidad médica. En este trabajo se resalta como la CMI a DAP entre los aislamientos clínicos de *E. faecium* ha aumentado con el paso de los años en nuestro medio. Son muchos los genes y mecanismos descritos que han sido relacionados con la aparición de resistencia a DAP (tabla 1) y que pueden ser los responsables del aumento de esta CMI. De forma resumida estos incluyen las alteraciones de los sistemas de control del estrés en la membrana celular y sistemas del control de homeostasis, con su base en genes que se encuentran dentro de los sistemas LiaFSR y YycFGHIJ, así como genes relacionados con la concentración y el metabolismo de fosfolípidos en la membrana, la CLs y la GdpD. Las mutaciones más comunes son las de LiaR W73C, LiaS T120A, LiaF del177 y CLs H215R y R218Q. Aun así, no hay que olvidar la implicación de otros genes, como *EzrA* o *Aad*, así como la proteína hipotética de membrana o el gen de la hidrolasa de la familia HD (28). Serán necesario estudios posteriores para conocer que está pasando en nuestros aislados, que hemos analizado, con CMI incrementada a DAP, aunque sí podemos comprender a qué se puede deber.

En *E. faecium*, demostramos que a medida que el consumo de DAP ha aumentado, el porcentaje de aislados con $CMI \leq 4$ mg/L en nuestro medio ha disminuido, como se ve en la figura 1, esto implica que a mayor consumo de DAP en nuestro medio mayor es el riesgo de que las posibles infecciones por *E. faecium* tengan potencial resistencia a este antibiótico. En el caso de *E. faecalis*, no hay información suficiente para demostrar que exista, con valor estadísticamente significativo, un aumento de los aislados con $CMI > 4$ mg/L a DAP. Habiendo demostrado un aumento de la CMI a DAP en *E. faecium* en nuestro medio, y teniendo en cuenta que de por sí ya suelen ser resistentes a ciprofloxacino, estreptomycin y tetraciclina, se deberían hacer estudios microbiológicos más detallados de cada aislamiento, para evitar seguir incrementado las tasas de resistencias por el uso incorrecto de los tratamientos empíricos. En esta resistencia múltiple en los *E. faecium* la no susceptibilidad a DAP puede haber influido en la resistencia a otros antibióticos o se puede simultanear otros mecanismos de resistencia independientes. En cualquiera de los casos supone un aumento global de las resistencias.

Por encima de los valores de CMI a DAP y su categorización clínica, están los datos farmacocinéticos, dónde el valor de PK/PD y la dosis terapéutica deben adaptarse bien a la CMI, para conocer el valor de la *f*Área bajo la curva / CMI, marcador que debe ser superior a 27,4 para conseguir un

efecto bactericida y buena supervivencia a los 30 días en la bacteriemia enterocócica (29), pero las dosis aprobadas por la EMA son de hasta 12 mg/Kg/día (30) y con estas dosis sólo se consigue que este valor del marcador cuando la CMI es ≤ 2 mg/L. Por lo tanto, la mayor parte de nuestros *E. faecium* no serían destruidos con estas dosis. Sería necesario comprobar si es posible usar dosis más elevadas y cuáles son las concentraciones alcanzables con estas.

Otro asunto importante es que la mayor parte de los laboratorios de microbiología sólo disponen de pruebas de microdilución automatizada que a veces aportan valores de CMI una dilución por encima de los reales, según se ha descrito (5). Una alternativa es el uso de pruebas de gradiente de difusión (E-test) que en nuestras manos no aporta suficiente sensibilidad para detectar valores de $CMI \geq 4$ mg/L. Esto se puede deber a la dificultad de DAP para difundir en el agar, como ocurre con vancomicina (9). Algunos autores recomiendan el uso de E-test en BHIA, ya que permite detectar los aislados con CMI elevada debido a mutaciones en el sistema liaFSR (31). Pero no se puede olvidar que este método no es un método estandarizado y, conceptualmente, no permite tomarlo como referencia para evaluar los resultados de otros métodos (como sí permite la microdilución de referencia, perfectamente realizable para un estudio de investigación). Consecuentemente, no se dispone de un método fiable para detectar los aislados reales con $CMI \geq 4$ mg/L.

Una limitación de nuestro trabajo es que para evaluar la relación entre la sensibilidad a DAP y a otros antimicrobianos, hubiera sido deseable estudiar la relación clonal de los aislados de *Enterococcus* (al menos de los no sensibles), pues podría haberse producido una expansión de uno o unos pocos clones que expliquen los resultados obtenidos. Otra limitación es el reducido número de artículos analizados, solo 14, lo que de alguna forma limita los resultados y conclusiones obtenidos.

En cualquiera de los casos, en nuestro medio es cierto que se ha producido un aumento de la CMI a DAP con el paso de los años, que coincide con el aumento del consumo y con la pandemia por COVID durante los años 2020 y 2021. Consecuentemente, se ha perdido la posibilidad de tratar con DAP las infecciones por aislados con CMI más bajas. No obstante, se sabe que DAP tiene similitud estructural con el grupo de moléculas producidas por el sistema inmunitario inespecífico de los mamíferos, conocido como “péptidos catiónicos antimicrobianos”, como la catelicidina humana LL-37 (5) y es posible que lo que estemos detectando es la respuesta de este microorganismo a este grupo de sustancias.

En conclusión, en nuestro medio, a lo largo de los años, se ha producido un aumento de los aislados clínicos de *E. faecium* no susceptibles a DAP, que puede ser debido al aumento del consumo de este en el medio clínico, pero que siguen siendo sensibles a fosfomicina y gentamicina.

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.

BIBIOGRAFÍA

1. Karas JA, Carter GP, Howden BP et al. Structure-Activity Relationships of Daptomycin Lipopeptides. *J Med Chem.* 2020; 63(22): 13266-13290. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.0c00780>
2. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(1): 1-11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx349>
3. Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, Weis F. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against Gram-positive pathogens. *Infect Drug Resist.* 2010; 3: 95-101. <https://doi.org/10.2147/IDR.S6961>
4. Turner AM, Lee JYH, Gorrie CL, Howden BP, Carter GP. Genomic Insights Into Last-Line Antimicrobial Resistance in Multidrug-Resistant Staphylococcus and Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Front Microbiol.* 2021; 12: 637-656. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.637656>
5. Khan A, Miller WR, Axell-House D, Munita JM, Arias CA. Antimicrobial Susceptibility Testing for Enterococci. *J Clin Microbiol.* 2022; 60(9): e0084321. <https://doi.org/10.1128/jcm.00843-21>
6. Vidal P, Fourniols E, Junot H, Meloni C, Bleibtreu A, Aubry A. Antibiotic Stewardship in Treatment of Osteoarticular Infections Based on Local Epidemiology and Bacterial Growth Times. *Microbiol Spectr.*: e0143022. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01430-22>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-104-8 [Print]; ISBN 978-1-68440-105-5 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2021. (n.d.). Retrieved August 30, 2022, from <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100>.
8. Del Rosario-García B, Nazco-Casariago GJ, Gómez-Sirvent JL et al. Vancomycin versus daptomycin for the treatment of confirmed gram-positive catheter-related bloodstream infections in oncology patients. *Farm Hosp.* 2022; 46(3): 105-108 <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11724>
9. Turnidge J, Kahlmeter G, Cantón R, MacGowan A, Giske CG; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(8): 1039-1043. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.027>
10. Zhou, X, Willems, RJL, Friedrich, AW, Rossen JWA, Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9, 130. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00770-1>
11. Sorlózano A, Panesso D, Navarro-Marí JM, Arias CA, Gutiérrez-Fernández J. Characterization of daptomycin non-susceptible Enterococcus faecium producing urinary tract infection in a renal transplant recipient. *Rev Esp Quimioter.* 2015; 28(4): 207-9. PMID: 26200029; PMCID: PMC5668868
12. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues D. De novodaptomycin-nonsusceptible enterococcal infections. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(4): 674-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1804.110932>
13. DiPippo AJ, Tverdek FP, Tarrand JJ et al. Daptomycin non-susceptible Enterococcus faecium in leukemia patients: Role of prior daptomycin exposure. *J Infect.* 2017; 74(3): 243-247. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.
14. Rodríguez Del Águila MM, Sorlózano-Puerto A, Fernández-Sierra MA, Navarro Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Sociodemographic characteristics and risk factors associated to significant bacteriuria in a Spanish health area. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35(4): 382-391. Spanish. doi: 10.37201/req/016.2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1011138>
15. Diaz L, Tran TT, Munita JM et al. Whole-genome analyses of Enterococcus faecium isolates with diverse daptomycin MICs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(8), 4527-4534. <https://doi.org/10.1128/AAC.02686-14>
16. Panesso D, Reyes J, Gaston EP et al. Deletion of liaR Reverses Daptomycin Resistance in Enterococcus faecium Independent of the Genetic Background. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12), 7327-7334. <https://doi.org/10.1128/AAC.01073-15>.
17. Chacko KI, Sullivan MJ, Beckford C et al. Genetic Basis of Emerging Vancomycin, Linezolid, and Daptomycin Heteroresistance in a Case of Persistent Enterococcus faecium Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02007-17>
18. Arias CA, Panesso D, McGrath DM et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *New Engl J of Med.* 2011; 365(10): 892-900. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1011138>
19. Khan A, Davlieva M, Panesso D et al. Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in Enterococcus faecalis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2019;116(52), 26925-26932 <https://doi.org/10.1073/PNAS.1916037116>.
20. Tran TT, Panesso D, Mishra NN et al. Daptomycin-resistant Enterococcus faecalis diverts the antibiotic molecule from the division septum and remodels cell membrane phospholipids. *MBio.* 2013; 4(4): e00281-13. <https://doi.org/10.1128/MBIO.00281-13>

21. Munita JM, Tran TT, Diaz L et al. A liaF codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6), 2831–2833. <https://doi.org/10.1128/AAC.00021-13>
22. Humphries RM, Kelesidis T, Tewhey R et al. Genotypic and phenotypic evaluation of the evolution of high-level daptomycin nonsusceptibility in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11), 6051–6053. <https://doi.org/10.1128/AAC.01318-12>.
23. Davlieva M, Zhang W, Arias CA, Shamoo Y. Biochemical characterization of cardiolipin synthase mutations associated with daptomycin resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1), 289–296. <https://doi.org/10.1128/AAC.01743-12>
24. Rashid R, Cazenave-Gassiot A, Gao IH et al. Comprehensive analysis of phospholipids and glycolipids in the opportunistic pathogen *Enterococcus faecalis*. *PLoS One.* 2017;12(4) <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0175886>
25. Palmer KL, Daniel A, Hardy C, Silverman J, Gilmore MS. Genetic basis for daptomycin resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7): 3345–3356. <https://doi.org/10.1128/AAC.00207-11>
26. Tran TT, Panesso D, Gao H et al. Whole-genome analysis of a daptomycin-susceptible *Enterococcus faecium* strain and its daptomycin-resistant variant arising during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013, 57(1), 261–268. <https://doi.org/10.1128/AAC.01454-12>
27. Lellek H, Franke GC, Ruckert C et al. Emergence of daptomycin non-susceptibility in colonizing vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during daptomycin therapy. *Intern J Medical Microbiology: IJMM.* 2015; 305(8), 902–909. <https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2015.09.005>
28. Reyes Manrique JC. Contribución del sistema regulatorio de tres componentes liaFSR en la resistencia a daptomicina en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Tesis doctoral. Bogotá. 2014. Disponible en <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/15427/Reyes-ManriqueJinnetheCristina2014.pdf?sequence=1>
29. Satlin MJ, Nicolau DP, Humphries RM et al. Development of Daptomycin Susceptibility Breakpoints for *Enterococcus faecium* and Revision of the Breakpoints for Other Enterococcal Species by the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clinical Infectious Diseases.* 2020, 70(6): 1240–1246. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz845>
30. Carvajal-Fernández A, Fernández-García M, Aparicio-Hernández RM, García-Luque A. Estudio de prescripción-indicación de daptomicina en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». *Sanid. Mil.* 2021; 77(4): 198-202. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712021000400005>
31. Munita JM, Panesso D, Diaz L et al. Correlation between mutations in liaFSR of *Enterococcus faecium* and MIC of daptomycin: revisiting daptomycin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(8): 4354-9. doi: 10.1128/AAC.00509-12.

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Alonso JA, Pedrosa-Corral I, Franco-Acosta A, Expósito-Ruiz M, Aznarte-Padial P, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Revisitando el binomio daptomicina y enterococos: impacto ecológico en un Hospital del Sudeste Español de un antibiótico de último recurso clínico. *An RANM.* 2023;140(03): 284–297. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev06

NERVIO MASETÉRICO VS NERVIO HIPOGLOSO: ELECCIÓN DEL NERVIO DONANTE EN REANIMACIÓN DE PARÁLISIS FACIAL DE CORTA EVOLUCIÓN

MASSETERIC NERVE VS. HYPOGLOSSAL NERVE: CHOICE OF DONOR NERVE IN THE REANIMATION OF SHORT-TERM FACIAL PALSY

Ángel Henares¹; Miriam Vicente-Ruiz¹; Bernardo Hontanilla¹

1. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética

Palabras clave:

Parálisis facial;
Transferencia
nerviosa;
Nervio facial;
Nervio hipogloso;
Nervio masetérico;
Nervio donante.

Keywords:

Facial palsy;
Nerve transfer;
Facial nerve;
Hypoglossal nerve;
Masseeteric nerve;
Donor nerve

Resumen

Existen diversos procedimientos para reparar los defectos estéticos y funcionales en pacientes afectados de parálisis facial. Las técnicas a emplear en la rehabilitación dinámica de la parálisis facial dependen de varios factores como la edad del paciente, el fenotipo facial, tiempo de evolución o las preferencias del cirujano, entre otros. Cuando está indicada una transferencia nerviosa, o bien la neurotización de un trasplante muscular, se plantea el problema de cuál es el nervio donante ideal. En general, los nervios hipogloso y masetérico son utilizados en este tipo de intervenciones. A pesar de que el nervio hipogloso puede conseguir movimientos faciales efectivos, se han descrito también movimientos faciales en masa y sincinesias. Dependiendo del nivel de coaptación nerviosa, se podrían evitar en cierta medida estos efectos secundarios. Más aún, la recuperación de la sonrisa facial espontánea utilizando el nervio hipogloso es casi anecdótica. Por otro lado, el nervio masetérico permite una neurotización del nervio facial sin la utilización de un injerto nervioso, una gran carga axonal, mayor rapidez en la recuperación y, sobre todo, un mayor porcentaje de espontaneidad de la sonrisa, especialmente en mujeres. Por tanto, la utilización del nervio masetérico como nervio donante sería la elección principal en la rehabilitación de la parálisis facial de corta evolución.

Abstract

A number of techniques have been developed to repair the aesthetic and functional defects in patients affected by facial paralysis. The choice of technique in the dynamic rehabilitation of the smile is influenced by factors such as the patient's age, facial phenotype, time of evolution or the surgeon's preferences, among others. When a nerve transfer or the neurotization of a muscle transplant are performed, the dilemma arises of selecting the ideal donor nerve. The hypoglossal and masseteric nerves are usually used for this type of procedure. Although the hypoglossal nerve can achieve effective facial movements, mass facial movements and synkinesis have also been described. Depending on the level of nerve coaptation, these side effects could be avoided to some extent. Moreover, the recovery of spontaneous facial smiling using the hypoglossal nerve is almost anecdotal. On the other hand, the masseteric nerve allows neurotization of the facial nerve without the use of nerve grafting, provides a high axonal load, faster recovery and, above all, a higher percentage of spontaneous smile, especially in women. Therefore, the masseteric nerve would be the donor nerve of choice in the rehabilitation of short-term facial paralysis.

INTRODUCCIÓN

Se han utilizado históricamente diversos procedimientos en cirugía reconstructiva para reparar los defectos estéticos y funcionales en los pacientes con parálisis facial. Estos procedimientos se han clasificado según el fin que persiguen como técnicas de

rehabilitación estática, que mejoran la simetría facial en reposo, y como técnicas de rehabilitación dinámicas, que restauran el tono normal y la función facial (1,2).

Dentro de las técnicas de rehabilitación dinámica de la parálisis facial se han empleado múltiples opciones que dependen fundamentalmente del

Autor para la correspondencia

Bernardo Hontanilla
Clínica Universidad de Navarra. Dto. de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética
Avenida de Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, Navarra (España)
Tlf.: +34 948 255 400 | E-Mail: bhontanill@unav.es

tiempo transcurrido desde la lesión nerviosa, pero también de otros factores como la edad del paciente, el tiempo de evolución, el fenotipo facial o las preferencias del cirujano (3).

DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS. DISCUSIÓN

Las técnicas de neurografía e injerto nervioso son una parte esencial de la cirugía rehabilitadora de la parálisis facial. Está indicado realizar una neurografía del nervio facial cuando existe una pérdida completa de la función del nervio facial, ya sea por discontinuidad anatómica o por degeneración neural irreversible, y existan tubos neurales distales competentes. También está indicada cuando la musculatura facial no se encuentre atrofiada (tiempo de evolución menor de 2 años, sobre todo en hombres (4)) y no exista ninguna posibilidad de recuperación espontánea (5-7). La neurografía puede ser directa, siendo este el escenario ideal, o, en el caso de que exista un defecto nervioso, mediante la interposición de un injerto nervioso procedente del nervio sural o del nervio auricular mayor (8). Igualmente, puede emplearse el injerto nervioso de facial cruzado (INFC) procedente del lado sano de la cara (9).

Las transferencias nerviosas, por otra parte, se realizan en los casos de daño irreversible del nervio facial y, en ellas, se utilizan otros nervios motores ipsilaterales como nervios donantes. El objetivo es restaurar, en la medida de lo posible, el movimiento voluntario del lado afecto (7). Estas técnicas se emplean cuando se desestima la utilización de un INFC (5). Se han utilizado principalmente como nervios donantes el hipogloso (XII) y el masetérico, rama motora del trigémino (V_3). En la situaciones en que es previsible que podría producirse una atrofia de la musculatura paralizada, se ha descrito la combinación de las técnicas de transposición nerviosa con el INFC en el conocido como principio de "niñera" o "canguero" (*baby-sitter*) empleando la transposición parcial del nervio hipogloso (10).

Cuando la parálisis facial es de larga evolución (más de 2 años), las transferencias nerviosas no están indicadas debido a que existe una atrofia del lado paralizado, resultado de la pérdida de placas motoras viables y de la fibrosis de los tubos neurales distales (4,11). En estos casos la indicación es reconstruir la unidad neuromuscular completa. Para ello, se pueden emplear transferencias musculares regionales o transferencias musculares libres microquirúrgicas para suplir la acción del músculo cigomático mayor en la producción de la sonrisa (12). Uno de los trasplantes musculares más empleados es el de músculo *gracilis* (6), cuya neurotización puede provenir del nervio facial del lado de la parálisis, el INFC o nervios motores de la vecindad como el hipogloso o el masetérico.

En los casos de parálisis faciales incompletas, en los que persiste simetría en reposo pero un déficit de arrastre comisural (13), la selección de la técnica

quirúrgica es un desafío dentro de la cirugía de la parálisis facial, ya que se debe restaurar lo que falta sin causar daño a lo que ya se ha recuperado. Las opciones que se han planteado han sido la transferencia del nervio hipogloso al facial con injertos nerviosos, la transposición del nervio masetérico al nervio facial, transferencias musculares libres y la transposición del músculo temporal (13-16).

Tanto en los casos en los que es de elección una transposición nerviosa como en aquellos en los que se realiza un trasplante muscular, existe la discusión de qué nervio donante es mejor emplear, siendo la disyuntiva esencial entre el hipogloso y el masetérico.

Trasferencia nerviosa de hipogloso

La primera descripción de una coaptación hipogloso-facial fue realizada en 1903 por el cirujano alemán Werner Körte, llevándola a cabo en un paciente con resección del hueso temporal secundaria a una osteomielitis (17). La siguiente descripción en la literatura la realiza el británico Sir Percy W. Sargent en 1912, llevando a cabo cuatro coaptaciones nerviosas (18). Sin embargo, no es hasta los años 60 con Tavernier y Daum (1961) y con Hansen y Hermann (1967) cuando vuelve a retomarse esta técnica quirúrgica, teniendo su auge en los años 70 con autores como Evans (19) o Conley (20). En esta época se expande el uso del hipogloso y acaba sustituyendo y desterrando históricamente a otros nervios donantes como el espinal accesorio (XI) o el frénico por su morbilidad y movimientos en masa inasumibles (21).

Las funciones naturales del nervio hipogloso (masticación, deglución y fonación) le hacen producir impulsos fuertes y dominantes, lo que permite su empleo para la reinervación facial. Es capaz de conseguir movimientos faciales efectivos (1) sin afectar severamente a la protrusión lingual o sin causar atrofia significativa de dicho órgano muscular (22).

A través de una incisión preauricular en el lado paralizado, se eleva un colgajo facial disecando en el plano superior al sistema músculo-aponeurótico superficial (SMAS) hasta el margen anterior de la glándula parótida, donde se localiza el tronco cigomático-facial. Para localizar el nervio hipogloso, se realiza una incisión de 1-2 cm paralela al borde inferior mandibular. Se retraen la glándula submaxilar y el tendón del músculo digástrico, visualizando el nervio. Habitualmente, se emplea el nervio sural como injerto, con una longitud que oscila entre los 6 hasta los 10 cm, aproximadamente. Este injerto nervioso se interpone entre el hipogloso y el tronco cigomático del facial, utilizando un tenotomo para introducirlo a través de un túnel subcutáneo. Cuando se lleva a cabo la técnica del hemihipogloso para disminuir la morbilidad, un tercio de su diámetro es seccionado y coaptado de forma latero-terminal al injerto de sural (22). El cabo distal del injerto se coapta de manera termino-terminal al tronco cigomático del facial.

Cuanto más proximal se coapta el hipogloso al facial, más efectivo resulta y también corrige la ptosis palpebral, la epifora y el ectropión. No obstante, con su empleo habitual, se ha asociado posteriormente reinervación aberrante, con movimientos en masa faciales y sincinesias, tal y como sucedía con los nervios espinal accesorio y frénico (1,23,24).

Las conexiones más distales requieren habitualmente del uso de injerto. La transferencia nerviosa parcial de hipogloso combinada con un INFC permite conseguir un tono correcto de la musculatura facial en reposo cuando no existe atrofia de la misma, definiendo claramente el surco nasolabial, pero no consigue el suficiente movimiento (3).

Se lleve a cabo una técnica u otra, después de la cirugía, los pacientes deben aprender a controlar la motilidad facial a través del uso voluntario de los movimientos linguales (25). Uno de los objetivos del tratamiento rehabilitador debería ser también el de conseguir recobrar la espontaneidad de la sonrisa. Desafortunadamente, los pacientes que han sido sometidos a una coaptación hipogloso-facial no son capaces de recuperar un control emocional de las expresiones faciales, particularmente de la sonrisa (26,27). Aunque sí pueda conseguirse cierta activación del córtex motor del hipogloso

cuando los pacientes realizan movimientos faciales por readaptación cerebral, esta área cortical se encuentra relativamente distante del área correspondiente al nervio facial (28).

Trasferencia nerviosa de masetérico

Fue descrita por vez primera en el año 1978 por Melvin Spira, realizándola en tres casos de parálisis facial de corto tiempo de evolución (29). Su uso se expandió principalmente a finales de los 2000 y principios de la década de 2010, donde se publicaron diversos estudios anatómicos y clínicos que demostraron su constante anatomía y su importante carga axonal (30-34). Pese a que es un nervio pequeño, sus aproximadamente 2700 axones motores mielinizados lo convierten en un nervio denso (35).

El abordaje del tronco cigomático-facial se realiza de la misma manera que se ha explicado anteriormente para la técnica del hipogloso. Para localizar el nervio masetérico, se disecciona a través de las fibras del músculo homónimo. El nervio puede ser fácilmente hallado 4 cm anterior al trago, 1 cm bajo el arco cigomático y aproximadamente a 1.5 cm de profundidad (30), como se puede vislumbrar en la figura 1.

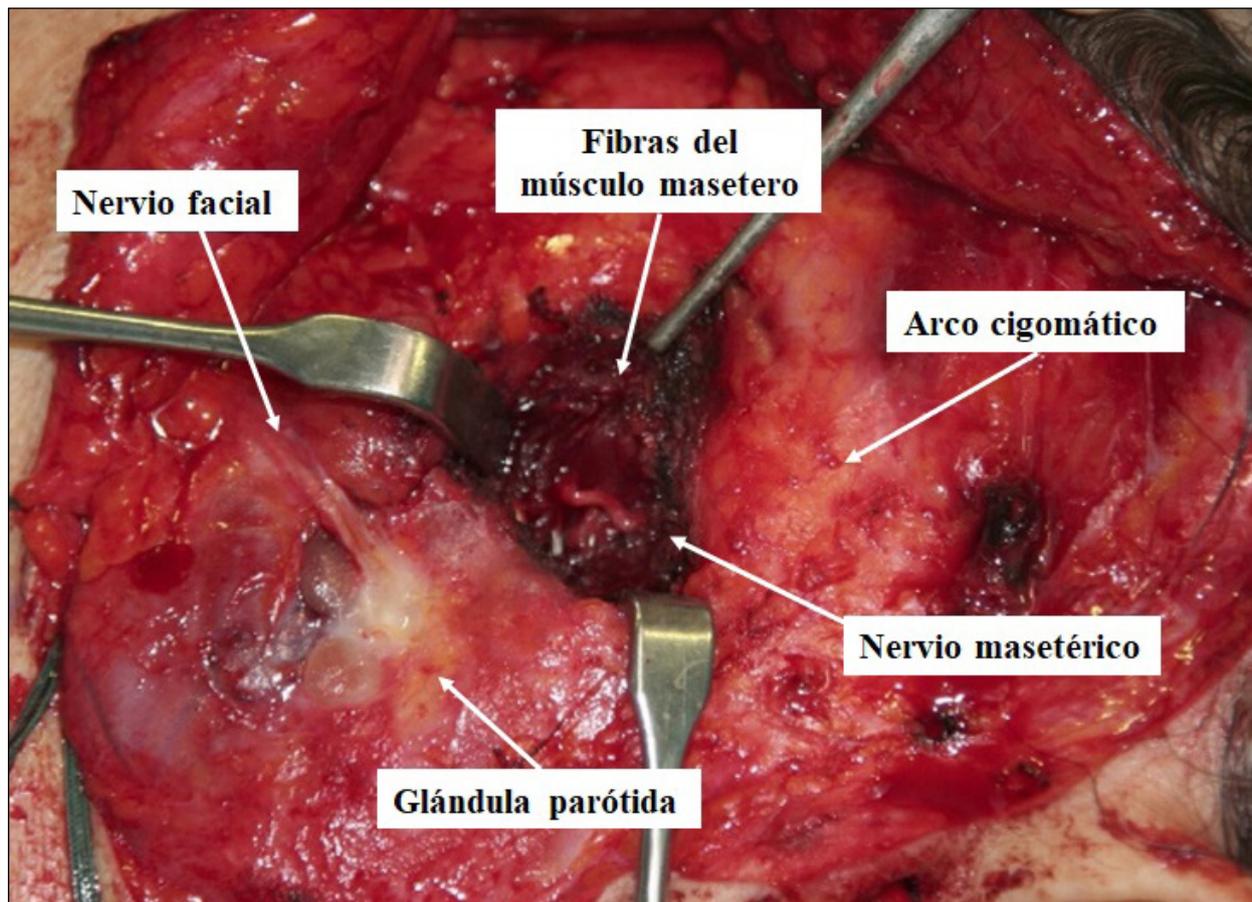


Figura 1. Vista intraoperatoria de una rama nerviosa del masetérico siendo abordada a través de las fibras del músculo homónimo. Puede verse la relación especial con estructuras como el nervio facial, el arco cigomático y la glándula parótida.

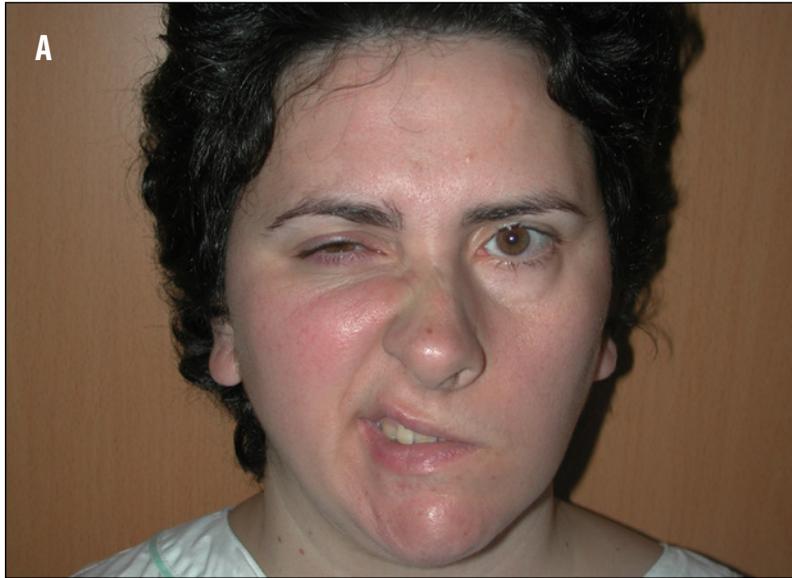


Figura 2. Paciente de 35 años que presenta una parálisis facial de 13 meses de evolución. A. Preoperatorio inmediato sonriendo. B. Misma paciente sonriendo un año después de realizar una transferencia de nervio masetérico al nervio facial.

Posteriormente, el nervio es seccionado y transpuesto superficialmente para ser coaptado con el tronco cigomático-facial.

Gracias a que este nervio tiene un patrón de arborización a medida que discurre por la superficie inferior del músculo masetero, su denervación es

solo parcial si se escoge una de sus ramas (36). En cualquier caso, aunque se deprivase por completo de estímulo nervioso, el efecto en la masticación es apenas imperceptible y raramente los pacientes, por no decir nunca, se han quejado de ello en nuestra experiencia (15,33).

Numerosos autores han descrito buenos resultados funcionales y estéticos con ambos nervios, y es cierto que sacrificando solo parcialmente el hipogloso se minimiza su morbilidad (6). Sin embargo, existen diferencias estadísticamente y clínicamente significativas entre la simetría postoperatoria medida objetivamente en favor del masetero, con un mayor desplazamiento de la comisura oral y también de la velocidad de contracción comisural (22) (Figura 2). Esto se debe probablemente a que su fuerza de tracción es mayor. Además, el movimiento con el masetero para provocar una sonrisa suele ser más natural que el movimiento lingual (37).

En parálisis incompletas, la reanimación puede ser lograda satisfactoriamente y sin diferencias comparativas con el INCF (38), añadiendo la ventaja de que puede ser llevada a cabo en un solo procedimiento o tiempo quirúrgicos y de que los pacientes han mostrado una mayor satisfacción (6).

Un aspecto importante que se debe tener presente en la reanimación de la parálisis facial es precisamente tratar de conseguir el mejor resultado funcional y estético posible, pero con una morbilidad mínima de la zona donante, independientemente de la técnica empleada. Así, con el masetero se evita la necesidad de extraer un injerto nervioso que sí ocurre con la transposición del hipogloso. Además, con la interposición de un injerto, las fibras de regeneración deben cruzar dos regiones de coaptación más la longitud del propio injerto. Comparativamente, con la transferencia

directa de masetero las fibras de regeneración únicamente deben atravesar la propia coaptación. Este hecho se traslada clínicamente a un tiempo de inicio del movimiento significativamente menor con la técnica de masetero (62 días de media frente a 136 días con el hipogloso) (22).

La principal desventaja del empleo de un nervio motor como podría ser el masetero para la reanimación facial son los problemas de disociación y espontaneidad. No obstante, el nervio masetero, además de proporcionar una sonrisa fuerte o eficaz, es capaz de restablecer también una sonrisa espontánea hasta en el 89% de los pacientes (33,39,40). Esto se puede corresponder, por un lado, con la demostrada existencia en voluntarios sanos de solapamiento cortical entre las áreas cerebrales correspondientes a la sonrisa y al movimiento del apretado de dientes (41). Apoyando este hallazgo, se ha visto que en pacientes operados de parálisis facial empleando una mioplastia de elongación de músculo temporal, el cual está innervado por otra rama motora del nervio mandibular (V₃), dichas áreas del córtex correspondientes a la sonrisa y al apretado de dientes se tornan en una tras la cirugía (42). Por otro lado, existe una importante coactivación del músculo masetero y del cigomático mayor, sugiriendo esto también que el masetero podría ser preferible a otros nervios no faciales como el hipogloso (43), cuyo núcleo se encuentra, además, más alejado del facial que el del V par, como ya se ha mencionado previamente. La proximidad de los centros corticales es un importante factor a través del cual se ha hipotetizado que podría haber una adaptación cerebral mediante la reorganización de conexiones nerviosas horizontales latentes del VII al V par craneal. Esto se manifestaría en respuesta al estímulo del aprendizaje obtenido gracias a la rehabilitación posterior a la cirugía (40,44), como se puede ver en la figura 3.

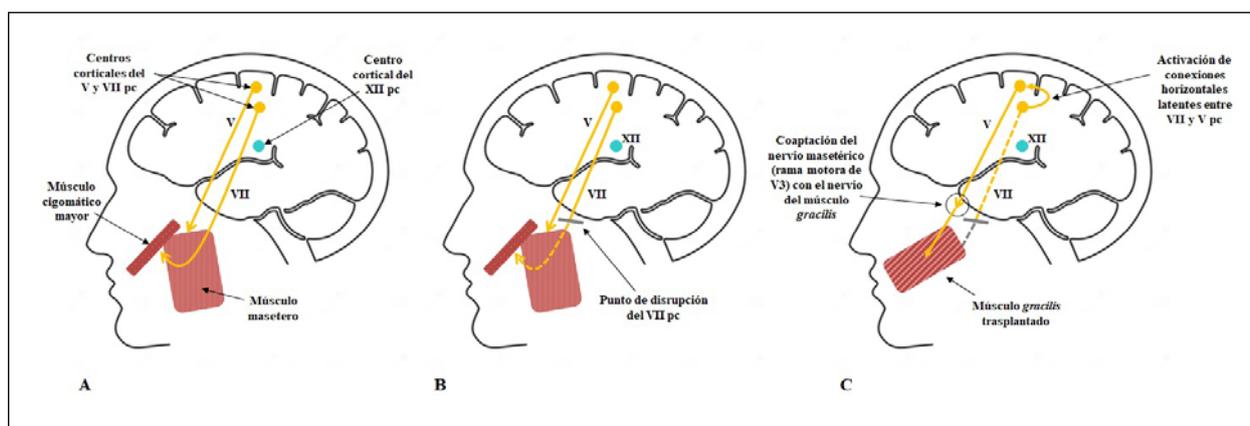


Figura 3. Representación esquemática basada en la probable adaptación cortical mediante la reorganización de las conexiones horizontales entre el VII y el V par craneal. A: se muestran las vías de conducción normales de los V y VII pares craneales. Sus centros corticales controlan la innervación de los músculos masetero y del músculo cigomático mayor. Puede verse, asimismo, la mayor cercanía en el córtex motor entre los centros del V y VII pares, frente a la mayor distancia del centro cortical del XII par. B: la conducción del nervio facial se ve interrumpida en la parálisis facial, causando paresia de la musculatura facial que innerva. C: se muestra una reconstrucción de la parálisis mediante el empleo de trasplante muscular de gracilis innervado con el nervio masetero. Tras un período de recuperación y rehabilitación, el centro cortical del facial controla parcialmente al centro cortical del V par, hipotéticamente, gracias a la activación de conexiones horizontales latentes.

CONCLUSIÓN

La transferencia de nervio masetérico presenta más ventajas que la utilización del nervio hipogloso. Estas ventajas se resumen en su anatomía constante, la carga axonal, la potencia de arrastre comisural para realizar la sonrisa, la realización de la cirugía en un solo tiempo quirúrgico, una recuperación rápida, mayor satisfacción del paciente en comparación con los resultados obtenidos con el nervio hipogloso, la ausencia de morbilidad en la zona donante y la posibilidad de conseguir espontaneidad de la sonrisa. Por todo ello, concluimos que la transposición del nervio masetérico podría ser la primera elección para el tratamiento de la parálisis facial de corta evolución.

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.

BIBIOGRAFÍA

- Conley J, Baker DC. Hypoglossal-facial nerve anastomosis for reinnervation of the paralyzed face. *Plast Reconstr Surg.* 1979; 63(1): 63-72.
- Aronson S, Applebaum SA, Kelsey LJ, Gosain AK. Evidence-based practices in facial reanimation surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2023; 152(3): 520e-533e.
- Hontanilla B, Vila A. Comparison of hemihypoglossal-facial nerve transposition with a cross-facial nerve graft and muscle transplant for the rehabilitation of facial paralysis using the facial clima method. *J Plast Surg Hand Surg.* 2012; 46(1): 25-31.
- Hontanilla B, Marre D. Retrospective study of the functional recovery of men compared with that of women with long-term facial paralysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(8): 684-688.
- Hontanilla Calatayud B, Leache Arrese E. Rehabilitación quirúrgica de la parálisis facial. En: *Manual SECPRE de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética.* Madrid: Fundación Docente de la Sociedad Española de Cirugía Plástica Reparadora y Estética; 2023. p. 579-592.
- Hontanilla B, Olivas-Menayo J, Marré D, Cabello Á, Aubá C. Maximizing the smile symmetry in facial paralysis reconstruction: an algorithm based on twenty years' experience. *Facial Plast Surg.* 2021; 37(3): 360-369.
- Hontanilla Calatayud B, Aubá Guedea C, Vila Sobral A et al. Protocolo quirúrgico en la reconstrucción de la parálisis facial: Nuestra experiencia tras 140 casos tratados. *Cir Plast Ibero-Latinoamericana.* 2008; 34(3): 185-198.
- Millesi H. Techniques for nerve grafting. *Hand Clin.* 2000; 16(1): 73-91.
- Anderl H. Cross-face nerve transplant. *Clin Plast Surg.* 1979; 6(3): 433-449. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094129820320472>
- Terzis JK, Tzafetta K. The "babysitter" procedure: Minihypoglossal to facial nerve transfer and cross-facial nerve grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(3): 865-876.
- Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: Prolonged denervation. *J Neurosci.* 1995; 15(5 Pt 2): 3886-3895. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03886.1995.
- Manktelow RT. Free muscle transplantation for facial paralysis. *Clin Plast Surg.* 1984; 11(1): 215-220.
- Hontanilla B, Marre D, Cabello A. Cross-face nerve grafting for reanimation of incomplete facial paralysis: Quantitative outcomes using the FACIAL CLIMA system and patient satisfaction. *J Reconstr Microsurg.* 2014; 30(1): 25-30.
- Terzis JK, Karypidis D. Therapeutic strategies in post-facial paralysis synkinesis in adult patients. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(6): 925e-939e.
- Hontanilla B, Marre D. Masseteric-facial nerve transposition for reanimation of the smile in incomplete facial paralysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53(10): 943-948.
- Frey M, Giovanoli P, Michaelidou M. Functional upgrading of partially recovered facial palsy by cross-face nerve grafting with distal end-to-side neuroorrhaphy. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(2): 597-608.
- Körte W. Ein Fall von Nervenpfropfung des Nervus facialis auf den Nervus hypoglossus. *Dtsch Med Wochenschr.* 1903; 29: 293-295.
- Sargent P. Four cases of facial paralysis treated by hypoglossal-facial anastomosis. *Proc R Soc Med.* 1912; 5(Neurol Sect): 69-70. <https://doi.org/10.1177/003591571200500808>
- Evans DM. Hypoglossal-facial anastomosis in the treatment of facial palsy. *Br J Plast Surg.* 1974; 27(3): 251-257.
- Conley J, Baker DC. The surgical treatment of extratemporal facial paralysis: an overview. *Head Neck Surg.* 1978; 1(1): 12-23.
- Freeman BS. Facial palsy. En: *Converse JM, ed. Reconstructive plastic surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 1977.
- Hontanilla B, Marré D. Comparison of hemihypoglossal nerve versus masseteric nerve transpositions in the rehabilitation of short-term facial paralysis using the Facial Clima evaluating system. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(5): 662e-672e.
- Martins RS, Socolovsky M, Siqueira MG, Campero A. Hemihypoglossal-facial neuroorrhaphy after mastoid dissection of the facial nerve: Results in 24 patients and comparison with the classic technique. *Neurosurgery.* 2008; 63(2): 310-316; discussion 317.
- May M, Schaitkin BM, editors. *Nerve substitution techniques: XII-VII Hook-Up, XII-VII Jump Graft, and Cross-Face Graft.* En: *Facial paralysis: Rehabilitation Techniques [Internet].* 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p.

61. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-0034-52741>
25. Rinn WE. Emotional facial expression in Parkinson's disease: a response to Bowers (2006). *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; 13(4): 721-722.
26. Dalla Toffola E, Pavese C, Cecini M et al. Hypoglossal-facial nerve anastomosis and rehabilitation in patients with complete facial palsy: Cohort study of 30 patients followed up for three years. *Funct Neurol.* 2014; 29(3): 183-187.
27. Flores LP. Surgical results of the hypoglossal-facial nerve jump graft technique. *Acta Neurochir (Wien).* 2007; 149(12): 1205-1210; discussion 1210.
28. Bitter T, Sorger B, Hesselmann V, Lackner K, Guntinas-Lichius O. Cortical representation sites of mimic movements after facial nerve reconstruction: a functional magnetic resonance imaging study. *Laryngoscope.* 2011; 121(4): 699-706.
29. Spira M. Anastomosis of masseteric nerve to lower division of facial nerve for correction of lower facial paralysis. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61(3): 330-334.
30. Hontanilla B, Qiu SS. Transposition of the hemimasseteric muscle for dynamic rehabilitation of facial paralysis. *J Craniofac Surg.* 2012; 23(1): 203-205.
31. Cotrufo S, Hart A, Payne AP, Sjogren A, Lorenzo A, Morley S. Topographic anatomy of the nerve to masseter: an anatomical and clinical study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(11): 1424-1429.
32. Borschel GH, Kawamura DH, Kasukurthi R, Hunter DA, Zuker RM, Woo AS. The motor nerve to the masseter muscle: an anatomic and histomorphometric study to facilitate its use in facial reanimation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65(3): 363-366.
33. Hontanilla B, Marre D, Cabello A. Masseteric nerve for reanimation of the smile in short-term facial paralysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 52(2): 118-123.
34. Coombs CJ, Ek EW, Wu T, Cleland H, Leung MK. Masseteric-facial nerve coaptation--an alternative technique for facial nerve reinnervation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(12):1580-1588.
35. Boahene K. Reanimating the paralyzed face. *F1000Prime Rep.* 2013; 5: 49.
36. Brenner E, Schoeller T. Masseteric nerve: a possible donor for facial nerve anastomosis? *Clin Anat.* 1998; 11(6): 396-400.
37. Murphey AW, Clinkscales WB, Oyer SL. Masseteric nerve transfer for facial nerve paralysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018; 20(2): 104-110.
38. Hontanilla B, Olivas J, Cabello A, Marré D. Cross-face nerve grafting versus masseteric-to-facial nerve transposition for reanimation of incomplete facial paralysis: a comparative study using the FACIAL CLIMA evaluating system. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 142(2): 179e-191e.
39. Hontanilla B, Cabello A. Spontaneity of smile after facial paralysis rehabilitation when using a non-facial donor nerve. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(9): 1305-1309.
40. Manktelow RT, Tomat LR, Zuker RM, Chang M. Smile reconstruction in adults with free muscle transfer innervated by the masseter motor nerve: Effectiveness and cerebral adaptation. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2006;118(4):885-899. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-200609150-00008>
41. Buendia J, Loayza FR, Luis EO, Celorrio M, Pastor MA, Hontanilla B. Functional and anatomical basis for brain plasticity in facial palsy rehabilitation using the masseteric nerve. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016; 69(3): 417-426.
42. Garmi R, Labbé D, Coskun O, Compère J-F, Bénateau H. Lengthening temporalis myoplasty and brain plasticity: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013; 58(4): 271-276.
43. Jensson D, Enghag S, Bylund N et al. Cranial nerve coactivation and implication for nerve transfers to the facial nerve. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141(4) :582e-585e.
44. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain.* 2001; 124(Pt 6): 1171-1181.

Si desea citar nuestro artículo:

Henares Á, Vicente-Ruiz M, Hontanilla B. Nervio maseterico vs nervio hipogloso: elección del nervio donante en reanimación de parálisis facial de corta evolución. An RANM. 2023;140(03): 298-304. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.rev07

DOCENCIA

ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER ASOCIADA CON MIELOFIBROSIS SECUNDARIA TRATADA PREVIAMENTE CON RUXOLITINIB

ERDHEIM-CHESTER DISEASE ASSOCIATED WITH SECONDARY MYELOFIBROSIS PREVIOUSLY TREATED WITH RUXOLITINIB

José María Aspa Cilleruelo¹; Lucía Castilla García¹; Montserrat López Rubio¹; Yolanda Castro Álvarez¹; Elena Magro Mazo¹

1. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Palabras clave:

Histiocitosis; Mielofibrosis; BRAF V600E; Vemurafenib.

Keywords:

Histocytosis; Myelofibrosis; BRAF V600E; Vemurafenib.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es un tipo poco común de histiocitosis que se incluye en la familia de histiocitosis no relacionadas con las células de Langerhans (1). Desde su descripción inicial en 1930 por los patólogos Erdheim y Chester (2) se han reportado un pequeño número de casos. Sin embargo, en los últimos 10-15 años, gracias a una mejor comprensión de la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la enfermedad el número de casos presentados ha aumentado significativamente.

La ECD es causada por una infiltración histiocitaria que muestra un perfil inmunohistoquímico característico: CD68+, CD163+ y CD1a-. Prácticamente cualquier órgano puede verse afectado por la enfermedad, lo que da lugar a un amplio espectro de expresiones clínicas. A pesar de que la ECD puede permanecer indolente durante años, a veces muestra una progresión rápida y puede ser fatal en cuestión de meses.

Debido a la relativa escasez de casos descritos, la epidemiología de la enfermedad sigue siendo incierta. Los pacientes suelen ser hombres, en la quinta o sexta década de la vida y, curiosamente, se ha encontrado relación con pacientes con neoplasias mieloides, principalmente en síndromes mieloproliferativos crónicos y síndromes mielodisplásicos (3-5).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 66 años diagnosticado en 1991 de trombocitemia esencial, tratado con hidroxiurea y anagrelida. En 2005, a raíz de nuevas citopenias el paciente fue diagnosticado de una progresión a mielofibrosis CALR+ y en 2012 fue incluido en un ensayo clínico con el inhibidor JAK1/JAK2 ruxolitinib.

En marzo de 2019, el paciente fue ingresado en el hospital con insuficiencia renal aguda y fiebre. Durante la hospitalización, el paciente refirió síntomas B desde hacía aproximadamente un mes. La tomografía computarizada (TC) mostró un aumento de la esplenomegalia (de 15 a 22 cm) con imágenes de infartos esplénicos. Los cultivos de sangre y orina fueron estériles. El ecocardiograma no mostró signos de insuficiencia cardíaca o pericarditis.

Los análisis de laboratorio mostraron un empeoramiento de la bicitopenia (Hb: 82 g/L y plaquetas: $14 \times 10^6/L$). El empeoramiento clínico y los hallazgos de laboratorio llevaron a un estudio de médula ósea, que mostró una infiltración masiva por histiocitos espumosos (Figuras 1 y 2). El perfil de inmunohistoquímica mostró positividad para CD58KP1, CD68PG-M1, CD163 y FXIIIa, siendo CD1a y S100 negativos (Figura 3). Además, se detectó la mutación BRAFV600E mediante estudio molecular.

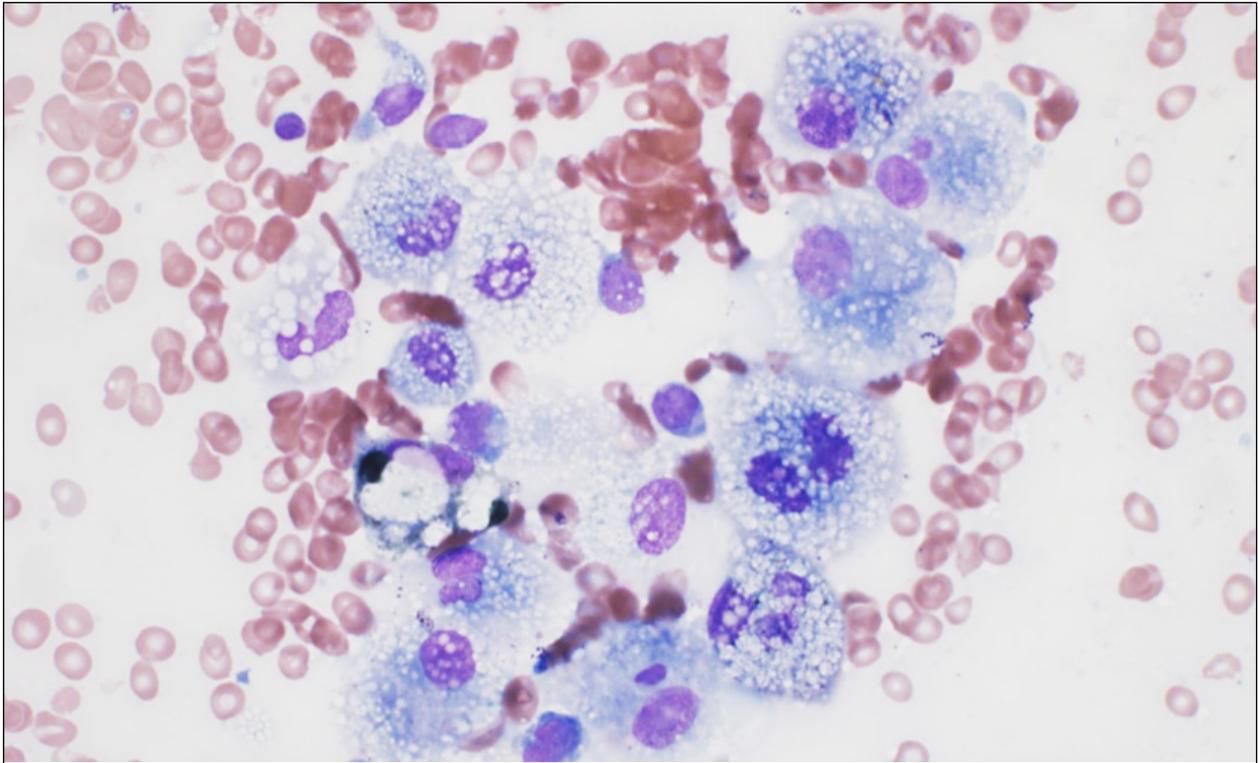


Figura 1. Aspirado de médula ósea (tinción Wright, 40x) mostrando histiocitos con núcleo excéntrico y citoplasma vacuolado.

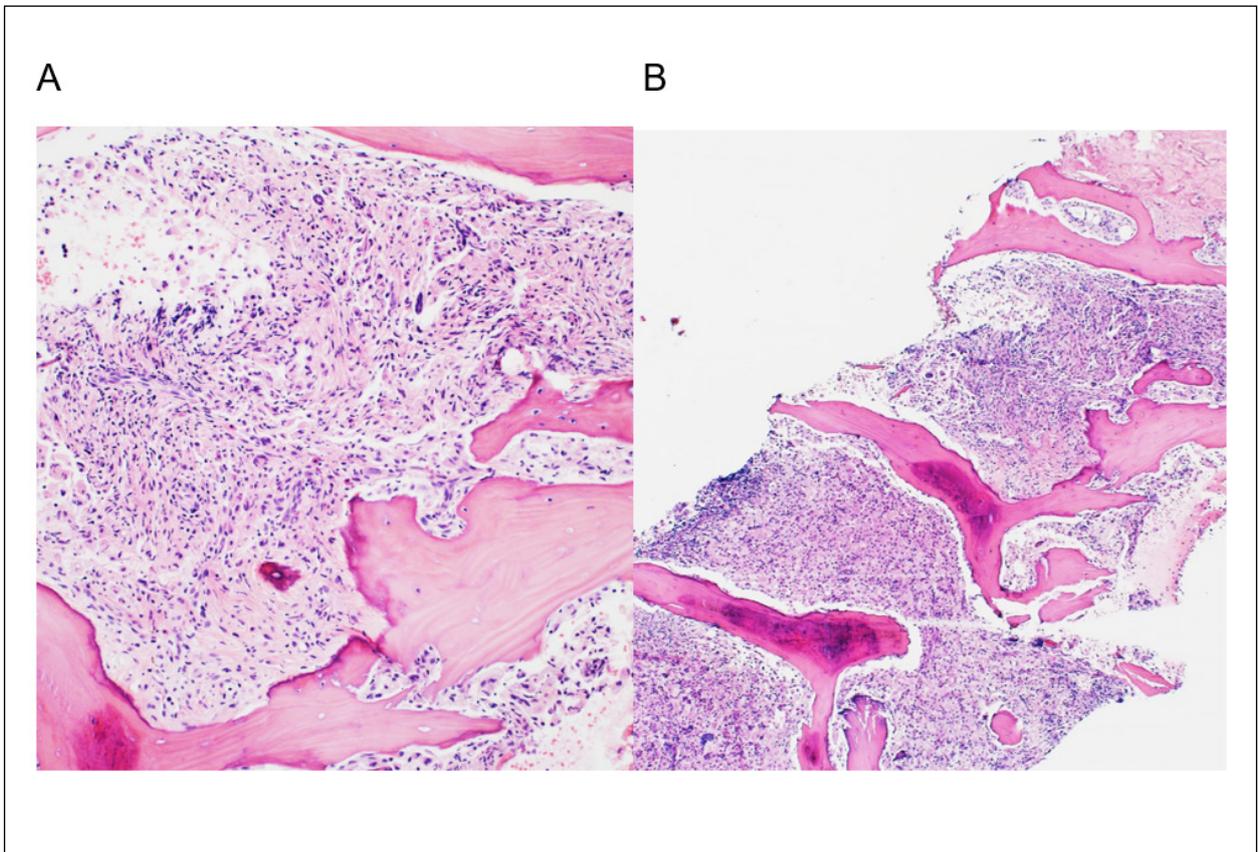


Figura 2. Biopsia de médula ósea con tinción de hamatoxilina y eosina, 4x (A) y 10x (B), que muestra una hiper celularidad debido a una infiltración homogénea y la desaparición del tejido graso con marcada osteoesclerosis.

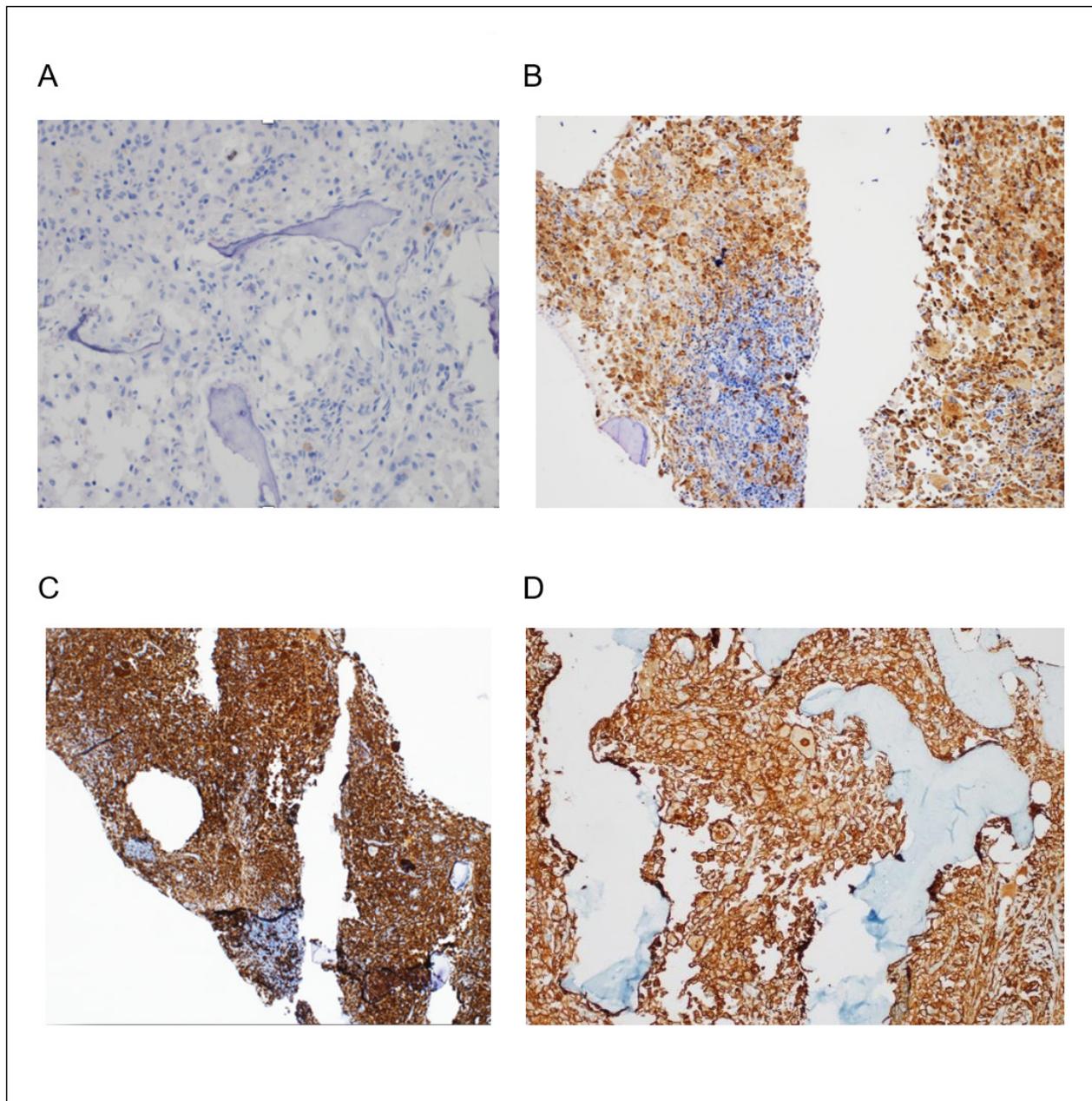


Figura 3. Inmunohistoquímica en biopsia de médula ósea (10x): S100 negativa (A). Positivo para CD68, FXIIIa y CD163 (B, C y D).

Basándonos en los hallazgos morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares el paciente fue diagnosticado de ECD y se solicitó el tratamiento con el inhibidor de la vía BRAF, vemurafenib. Sin embargo, no se pudo iniciar debido al rápido deterioro del paciente, que resultó en su fallecimiento solo 6 días después del ingreso.

DISCUSIÓN

El paciente presenta una forma poco común de ECD, ya que en el momento del diagnóstico no

estaban presentes ninguna de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad, que incluyen dolor óseo y osteosclerosis en las pruebas radiológicas, afectación cardiovascular con la imagen clásica de la aorta revestida o derrame pericárdico, afectación renal que produce insuficiencia renal con la imagen de "riñones peludos", y afectación neurológica, cutánea o pulmonar (6).

Este paciente representa un caso de difícil diagnóstico debido a las múltiples posibilidades de diagnóstico diferencial. Aunque no contamos con una PET-TC, ninguna de las manifestaciones radiológicas más frecuentes estaba presentes (7,8).

A pesar de ello, el paciente pudo ser diagnosticado debido a los hallazgos histopatológicos en la biopsia de médula ósea. El diagnóstico se basó en criterios inmunohistológicos, como la presencia de histiocitos CD68+ asociados con fibrosis y células gigantes Touton, así como los hallazgos moleculares, con la detección de la mutación BRAFV600E (6).

El punto más interesante del caso es la coexistencia de la ECD con una neoplasia mielóide (NM) y la evolución rápida y fatal. Un estudio de Papo et al., en una cohorte de 189 pacientes con ECD, mostró que el 10% de estos pacientes habían sido previamente diagnosticados con alguna forma de NM (4). Se ha demostrado que la ECD está relacionada con frecuencia con la leucemia mielomonocítica crónica (3), pero también se ha asociado con policitemia vera y, como en el caso que presentamos, con la trombocitemia esencial (5,8).

En la mutación BRAFV600E, una valina se sustituye por un ácido glutámico en la posición 600 de la proteína (gen cambio de T>A en el nucleótido 1799). Este cambio representa la mutación más común en la vía MAPK, que representa hasta el 76% de las mutaciones en esta vía (4). BRAF participa en la fosforilación de uno de los puntos más relevantes de la vía. Esta mutación provoca una proliferación celular descontrolada en la línea germinal mielóide (10). La mutación BRAFV600E también puede encontrarse en otros procesos malignos, como el melanoma, el carcinoma papilar de tiroides y en la tricolecemia.

En la mayoría de los casos revisados en la literatura, los pacientes que desarrollaron una ECD asociada a una NM mostraron otras mutaciones diferentes de BRAFV600E, como ALK, KRAS, NRAS o PIK3C. En esos casos, los pacientes eran de mayor edad y tenían un peor pronóstico (3).

Antes de la aprobación de vemurafenib, el abordaje de tratamiento para la ECD incluía esteroides, vincristina y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (6).

En noviembre de 2017, fue aprobado por la EMA el inhibidor de BRAF llamado vemurafenib, previamente utilizado para el tratamiento del melanoma, para su uso en monoterapia en la ECD. Esta aprobación se basó en los resultados del ensayo VE-BASKET (10), en el cual, a pesar del bajo número de pacientes incluidos, este inhibidor mostró una buena tasa de respuesta global (54.5%).

A pesar de que la enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una afección poco común con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, se debe tener en cuenta, especialmente en pacientes con una evolución inusual de una neoplasia mieloproliferativa. Cuando se sospecha, el diagnóstico histológico y molecular es fundamental. En pacientes sintomáticos, el tratamiento precoz es esencial para tratar de evitar un desenlace fatal, es por ello que hay que sospecharlo y diagnosticarlo lo antes posible.

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. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36: 1703-1719.
2. W. Chester. Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1930; 279:561-602.
3. Bonnet P, Chasset F, Moguelet P, et al. Erdheim-Chester disease associated with chronic myelomonocytic leukemia harboring the same clonal mutation. *Haematologica* 2019; 104(11):530-533.
4. Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017; 130(8):1007-1013.
5. Iurlo A, Dagna L, Cattaneo D, et al. Erdheim-Chester Disease with Multiorgan Involvement, Following Polycythemia Vera. *Med (United States)*. *Medicine* 2016; 95(20):1-4.
6. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124(4):483-492.
7. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: An observational cohort study. *Blood Adv.* 2017; 1(6):357-366.
8. Merai H, Collas D, Bhagat A, Mandalia U. Erdheim-Chester Disease : A Case Report and Review of the Literature. *Journal of clinical Imaging Science* 2020; 10(37):1-5.
9. Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester disease: Comprehensive review of molecular profiling and therapeutic advances. *Anticancer Res.* 2017; 37(6):2777-2783.
10. Diamond EL, Subbiah V, Craig Lockhart A, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant erdheim-chester disease and langerhans cell histiocytosis analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol.* 2018; 4(3):384-388.

Si desea citar nuestro artículo:

Aspa Cilleruelo JM, Castilla García L, López Rubio M, Castro Álvarez Y, Magro Mazo E. Enfermedad de Erdheim-Chester asociada con mielofibrosis secundaria tratada previamente con ruxolitinib. *An RANM.* 2023;140(03): 305-308. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.doc02

CRÍTICA DE LIBROS

LOS ACADÉMICOS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA. TOMO I. SIGLO XVIII

Autor: Javier Sanz Serrulla

Editorial: AACHE Ediciones. Guadalajara, 2023; 313 páginas. ISBN: 978-84-19013-09-1

José Antonio Rodríguez Montes¹

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

El siglo XVIII se caracteriza por el fortalecimiento de los avances adquiridos durante los dos siglos anteriores y la abolición de los restos medievales. Los cambios introducidos por Newton, Descartes, Boyle y Bacon permitieron la transición desde la incuestionable supremacía de las doctrinas clásicas hasta la idea de progreso y el triunfo del pensamiento humano. Aunque la medicina científica moderna dio sus primeros pasos en los siglos XVI y XVII, en los que se hicieron grandes descubrimientos, no cobró cuerpo hasta el siglo XVIII, no solo por la asimilación de los avances de la nueva Física y la naciente Química, sino también por los grandes progresos en Anatomía, Fisiología, Histología y Farmacología, derivados del nuevo método científico; se inicia el estudio de las enfermedades consideradas quirúrgicas en su auténtica dimensión, se aplican los conocimientos fisiopatológicos a su ejercicio y se practican operaciones regladas. Para promover esta revolución no solo se establecieron nuevas universidades y se renovaron las clásicas, sino que se fundaron instituciones extrauniversitarias, que alcanzaron gran difusión por Europa; entre otras, las Academias científicas, y así, en este contexto, surgió en 1733 la Real Academia Nacional de Medicina, Corporación que con el patrocinio y protección de los monarcas ilustrados, ha desempeñado desde sus orígenes un destacado papel en la función de elevar el nivel cultural y científico de nuestro país.

El libro que reseñamos, al que seguirán otros dos sobre la vida de la Academia en los siglos XIX y XX, no es un diccionario sino un repertorio de Académicos; es un estudio sobre la existencia de la Real Academia Nacional de Medicina de España que reúne y describe los méritos, peculiaridades y aportaciones a la ciencia médica y biológica de quienes fueron miembros de la Corporación durante el siglo XVIII. La obra que comentamos, de 313 páginas, prologada por el Prof. Diego Gracia y realizada con amplitud y el máximo rigor, habitual en el autor, se inicia con una Introducción tras la que incluye a los fundadores de la *Tertulia Literaria Medico-Chymico Phisica*, a los Académicos en los Estatutos de 1733, 1734 y 1796; que agrupa posteriormente en Académicos fundadores, Académicos posteriores y los Académicos de

la segunda mitad del siglo estudiado. Añade un apéndice con las Juntas Directivas de la Academia en el siglo analizado y un Índice onomástico.

La lectura del libro, que recomendamos no solo para los estudiosos de la historia de las Academias de Medicina sino para los que quieran saber más, pone de manifiesto el elevado número de miembros que compusieron la Real Academia de Medicina y la excelencia de muchos de ellos, así como el elenco de Correspondientes extranjeros; una mayoría, destacadas figuras europeas en sus respectivas especialidades.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez Montes JA. Los Académicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Tomo I. Siglo XVIII. An RANM. 2023;140(03): 309. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.cl01

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 citas 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 adhesión del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/politicas-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 destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan «introducción» y/o «conclusiones».

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserva 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.

Lain Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante «llamadas» con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: «...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente» (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina «autor corporativo».

Ejemplo: *La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...*

Anales RANM 2020.

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

NUEVA REVISTA

**ANALES
RANM**

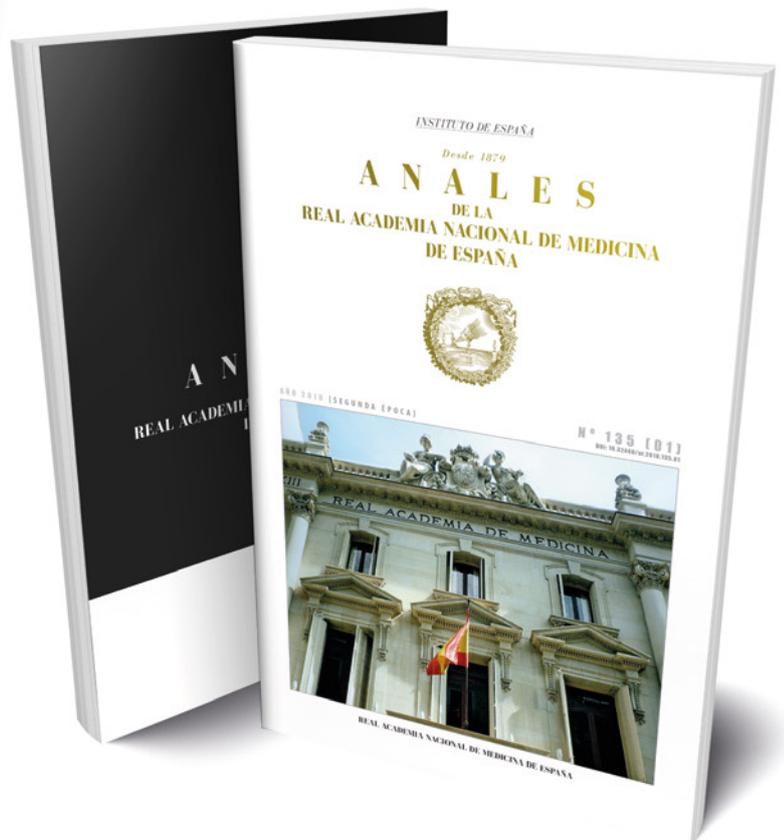


LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

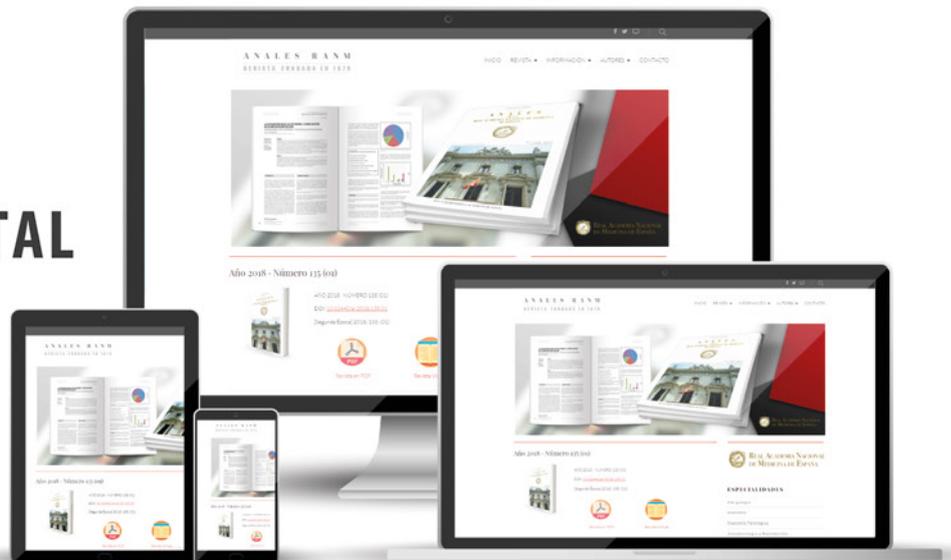
**PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879**

www.analesranm.es

● VERSIÓN IMPRESA



● VERSIÓN DIGITAL



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

