

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

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



An RANM **AÑO 2024** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 141 (02)

DOI: 10.32440/ar.2024.141.02



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



**REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID
Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19 · Fax: 91 547 03 20
Depósito Legal: M. 5.020.—1958 / I.S.S.N. 0034-0634

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)

© 2024. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

Mario Gómez Moya

Patricia Arjona Castro

Producción



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

Comité Científico:

Eduardo Díaz-Rubio
*Presidente del Instituto España
Presidente de la Real Academia Española de Medicina.
Profesor Emérito, Unidad Traslacional de Cáncer Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid.
España*

Juan Carlos Izpisúa Belmonte
Altos LABS. Fundador y Director del Instituto de Ciencias de San Diego. CA. EEUU Medalla de Honor RANME

Stefan Constantinescu
Fellow of the Romanian and Royal Belgian Academies of Medicine. President FEAM. De Duve Institute, Université catholique de Louvain.

Germán Gamarra Hernández MD, M Sc.
*Médico Internista - Nefrólogo - Epidemiólogo Clínico
Presidente ALANAM. Colombia*

Germán Fajardo Dolci
Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Pablo Ros Riera
Vice Chair for Academic Affairs. Professor of Radiology and Pathology. Department of Radiology. Lecturer, Program in Public Health. Stony Brook University, New York. Académico Correspondiente Extranjero de la RANME

Valentín Fuster
Académico de Honor

Editores Asociados

Esteban Dauden Tello
Catedrático de Dermatología de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital de la Princesa. Madrid

Salvador Pedraza
Director Centre Diagnòstic per la Imatge del Hospital Clinic y Profesor Facultat Medicina de la Universitat de Barcelona

Carmen Ayuso MD, PhD
Director of Biomedical Research Institute Fundación Jimenez Diaz (IIS-FJD, UAM). Chief of Clinical Genetics Department University Hospital Fundación Jiménez Díaz & QuironSalud Public Hospitals. Madrid

José Luis Zamorano
Catedrático de Cardiología de la Universidad de Alcalá de Henares. Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Comité Editorial

- 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
- 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
- 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
- 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. U. de Cantabria
- Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología**
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica.
HU Clínico San Carlos. Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid
- Vicente Calatayud Maldonado · Neurocirugía**
Catedrático de Neurocirugía.
U. de Zaragoza
- José Miguel García Sagredo · Genética Humana**
Responsable del Servicio de Genética Médica.
Hospital Ramón y Cajal
- Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas**
Catedrático de Física Teórica.
Universidad Complutense de Madrid
- José Manuel Ribera Casado · Gerontología y**
Geriatría
Catedrático de Geriatría.
Universidad Complutense de Madrid
- María Castellano Arroyo · Medicina Legal**
Catedrática de Medicina Legal.
Universidad de Granada
- Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica**
Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica.
Universidad Autónoma de Madrid
- Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía**
Patológica
Catedrático de Anatomía Patológica de la
Universidad. Autónoma de Barcelona
- Ana María Villegas Martínez · Hematología y**
Hemoterapia
Catedrática de Hematología.
Universidad Complutense de Madrid
- Luis Martí Bonmatí · Radiología**
y Radiodiagnóstico
Director del Área Clínica de Imagen Médica.
Hospital Universitario La Fe, de Valencia
- Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina**
Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia.
Doctor en Odontología,

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

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

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

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía
Ortopédica
*Jefe de Servicio de Traumatología de la Clínica
CEMTRIO 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.*

Bernardo Hontanilla Calatayud · Cirugía Plástica,
Estética y Reparadora
Catedrático de Cirugía Plástica. U. de Navarra

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

índice

| | |
|---|-----|
| PIEL ARTIFICIAL HUMANA. PRIMER MEDICAMENTO TISULAR DE TERAPIA AVANZADA AUTORIZADO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS HUMAN ARTIFICIAL SKIN. THE FIRST ADVANCED THERAPIES MEDICINAL PRODUCT TISSUE AUTHORIZED BY THE SPANISH MEDICINES AGENCY | 102 |
| SANGRE CONGELADA PARA VALIENTES: LA GUERRA DE AFGANISTAN, EL CONFLICTO EN UCRANIA Y EL PERVERSO SÍNDROME DE LA PAZ FROZEN BLOOD FOR BRAVE MEN AND WOMEN: AFGHANISTAN WAR, CONFLICT IN UKRAINE AND THE PERVERSE PEACE SYNDROME Ricardo Navarro-Suay | 105 |
| LA ENFERMEDAD FÚNGICA: EL ACOSO Y DERRIBO DEL MÁS DÉBIL THE FUNGAL DISEASE: THE HARASSMENT AND DOWNFALL OF THE WEAKEST Juan Luis Rodríguez-Tudela; Ana Alastruey-Izquierdo | 107 |
| INTELIGENCIA ARTIFICIAL, IMAGEN MÉDICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN: AVANCES Y PERSPECTIVAS ARTIFICIAL INTELLIGENCE, MEDICAL IMAGING, AND PRECISION MEDICINE: ADVANCES AND PERSPECTIVES Luis Martí-Bonmatí | 111 |
| ESPECTRO DEL AUTISMO: CAMBIO DE PARADIGMA AUTISM SPECTRUM: A PARADIGM SHIFT Emilio Gómez de la Concha | 119 |
| THE IMPACT OF MIGRATION ON FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS CLINICAL PRESENTATION AT BASELINE EL IMPACTO DE LA MIGRACIÓN EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA BASAL DE LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS Aitana López Ortega; Marta Rapado-Castro; Celso Arango | 126 |
| ACTUALIZACIÓN SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD MENTAL UPDATE ON THE INFLAMMATORY PATHOPHYSIOLOGY OF MENTAL ILLNESS Juan-Carlos Leza | 134 |
| RETOS ACTUALES DE LA MEDICINA GENOMICA PRESENT CHALLENGES IN GENOMIC MEDICINE Carmen Ayuso | 142 |
| EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE NATURAL EVOLUTION OF TRICUSPID REGURGITATION Ander Arteagoitia Bolumburu; Juan Manuel Monteagudo Ruiz; José Luis Zamorano Gómez | 146 |

| | |
|--|--|
| ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS OBESIDADES INFANTILES 155 UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHILDHOOD OBESITIES Gabriel Á. Martos-Moreno; Jesús Argente | |
| SÍNDROME MUTACIONAL DE UNA VOZ OPERÍSTICA. 164 MUTATIONAL SYNDROME OF AN OPERATIC VOICE Pedro Clarós | |
| EL DENTISTA ESPAÑOL DEL SIGLO XVIII. CAPACITACIÓN LEGAL Y PERCEPCIÓN SOCIAL 172 THE 18TH CENTURY SPANISH DENTIST. LEGAL TRAINING AND SOCIAL PERCEPTION F. Javier Sanz Serrulla; M. Teresa Casero Gómez | |
| SÍNDROME DE WILKIE: MÁS ALLÁ DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA 178 WILKIE'S SYNDROME: BEYOND EATING DISORDERS Esperanza Moya López; Bárbara Hernández García; Pablo Aguado Roncero et al | |
| NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA 182 DE ESPAÑA | |

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

PIEL ARTIFICIAL HUMANA. PRIMER MEDICAMENTO TISULAR DE TERAPIA AVANZADA AUTORIZADO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

HUMAN ARTIFICIAL SKIN. THE FIRST ADVANCED THERAPIES MEDICINAL PRODUCT TISSUE AUTHORIZED BY THE SPANISH MEDICINES AGENCY

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), organismo responsable de autorizar el uso de los medicamentos, concedió, el pasado 6 de junio, la autorización de uso como medicamento de terapia avanzada a la piel humana artificial que desde hace catorce años impulsa y desarrolla el Departamento de Histología de la Universidad de Granada. Se trata de un modelo de piel artificial, diseñado y generado por el grupo de investigación de ingeniería tisular de dicho Departamento, que consta de dos poblaciones celulares -la queratinocítica y la fibroblástica- y de un biomaterial de soporte constituido por fibrina y agarosa. La aplicación de un proceso innovador de biofabricación que incluye la nanoestructuración aporta al conjunto la dimensión histoarquitectural y espacial que el constructo final necesita (1).

El modelo de piel artificial aprobado constituye hasta el momento el primer medicamento tisular, que ha sido incorporado como tal al listado oficial de terapias avanzadas autorizadas para su uso por la AEMPS al amparo de la normativa europea y la legislación vigente; en concreto, el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada (2).

Por la relevancia que supone la aprobación por vez primera de un medicamento tisular, vamos a exponer en el presente comunicado las sucesivas acciones que han conducido a la autorización del medicamento y algunas de las reflexiones que han surgido en el curso e implementación del proceso.

En relación con las acciones, describiremos en primer lugar el marco conceptual, científico e institucional, en el que dichas acciones se insertan y, en segundo lugar, y muy sintéticamente, las distintas y sucesivas acciones que van desde la generación del tejido a su autorización definitiva como medicamento.

El marco científico-conceptual se inscribe en el cambio de paradigma de la ciencia histológica y su proyección en la medicina. De una histología descriptiva de los tejidos corporales, destinada a dar soporte a la fisiología y la patología y contribuir al diagnóstico, se ha pasado, en las tres últimas décadas, a una histología constructiva de tejidos artificiales destinados a la terapéutica (3). Un cambio de paradigma que, para su inserción

real en la práctica médica, requiere la imprescindible articulación institucional entre los distintos agentes implicados en el proceso -investigadores básicos, clínicos, técnicos y gestores- no siempre vinculados a las mismas instituciones y organismos. En un trabajo previo en Anales, aportamos un posible modelo de interacción institucional para la implementación de este tipo de terapias (4).

En el caso que nos ocupa, el origen del que parte la generación de tejidos artificiales está en la voluntad del grupo de ingeniería tisular del Departamento de Histología de Granada de asumir el reto del cambio de paradigma arriba indicado y de insertarse en la nueva orientación que para la histología médica surge en la última década del siglo XX. En este sentido, el grupo de ingeniería tisular se constituye formalmente en 1999, al amparo de la normativa de creación de grupos de investigación que postula la Junta de Andalucía, y logra su primer proyecto de investigación en concurrencia competitiva sobre ingeniería tisular en 2004. Desde entonces y hasta nuestros días, la inmensa mayoría de los proyectos autonómicos, nacionales y europeos obtenidos por el grupo han estado dedicados a dicho fin. Con la experiencia de haber construido con anterioridad un prototipo de córnea artificial, el grupo comenzó a desarrollar el modelo de piel artificial anteriormente descrito. Dicho modelo, inicialmente publicado en 2012, fue con posterioridad objeto de una evaluación preclínica exhaustiva, *ex vivo* e *in vivo*, a diferentes niveles: viabilidad celular, perfil genético, análisis histológico e histoquímico de los distintos componentes y marcadores de diferenciación, análisis reológico de las propiedades biomecánicas, etc. (1,5).

En este contexto, y al igual que ocurrió con la córnea, el grupo de investigación de ingeniería tisular interactúa con la IATA (Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas) -actualmente denominada RAdytTA (Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas)- que es el organismo, creado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en 2008, destinado a impulsar el desarrollo y la incorporación de las terapias avanzadas en el sistema sanitario de Andalucía. De dicha interacción se deriva la imprescindible elaboración de toda la documentación que exige la normativa regulatoria que demanda la AEMPS para la traslación a la clínica de un medicamento de terapia

Autor para la correspondencia

Redacción Anales RANM
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34915470318 | E-Mail: secretaria@ranm.es

avanzada y el acceso a la red de salas blancas o salas GMP, que coordina la RAdytTA, en los Hospitales e Institutos de Investigación Biosanitarios. Fruto de ello fue, en una primera fase, la autorización concedida por la AEMPS a la piel artificial de Granada para su utilización, como medicamento de uso compasivo, en el centro regional de grandes quemados ubicado en el Hospital Virgen del Rocío. La piel artificial, destinada a cada paciente, con la aprobación para uso compasivo correspondiente, fue fabricada en calidad farmacéutica por los técnicos especialistas de la Sala GMP ubicada en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. De los diez primeros pacientes tratados, ocho han sobrevivido y dos fallecieron por sepsis. La evaluación histológica realizada en los primeros con microscopía óptica, electrónica, histoquímica e inmunohistoquímica, en biopsias obtenidas a los 30, 60 y 90 días postimplante, ha demostrado una excelente biointegración y biocompatibilidad, con la presencia de una textura epidérmica y dérmica ortotípica así como la presencia de marcadores de proliferación, adhesión celular y diferenciación celular igualmente ortotípicos (6). La eficacia terapéutica de estos resultados y el continuo y permanente intercambio de requerimientos y alegaciones durante los últimos ocho años, entre el grupo investigador y RAdytTA por un lado, y la AEMPS por otro, ha conducido, trece años después de la publicación inicial, a la autorización e incorporación de la piel artificial generada en la Universidad de Granada al listado oficial de terapias avanzadas autorizadas para su uso.

Las reflexiones que nacen del proceso de generación y traslación brevemente descrito obedecen a la novedad que supone la implementación del proceso de traslación de un medicamento tisular y a la dificultad que supone abordar desde distintas instituciones y ángulos una convergencia no prevista en los organigramas ni en los protocolos de actuación de las mismas. En tal sentido, la necesidad de articular los departamentos y unidades de histología, responsables del conocimiento e investigación de los tejidos, con los centros y servicios sanitarios vinculados a su utilización como son, por ejemplo, los centros de medicina transfusional y bancos de tejidos, resulta fundamental. Y no solo por la investigación en la futura histología terapéutica, sino por la necesidad de establecer criterios de calidad histológica en la preservación para uso diferido de los actuales y futuros tejidos destinado a dicha finalidad (3). Por otra parte, organismos como RAdytTA resultan imprescindibles como elementos de articulación de grupos básicos de investigación, proveedores de futuros medicamentos tisulares, y los distintos servicios asistenciales que van a utilizarlo; una articulación que debe formularse de un modo transversal sin generar colisiones con la actual organización gerencial jerárquica que caracteriza al sistema sanitario. Un modelo a imitar sería en este sentido la exitosa Organización Nacional de Trasplantes.

Igual debe ocurrir con las salas GMP, cuyo número debe necesariamente incrementarse y

cuyos profesionales deben poseer la formación especializada que la actividad de las mismas requiere. Unas salas que, al servicio de la innovación creativa de los investigadores, por un lado, y de la elaboración específica de los medicamentos aprobados, en uso compasivo o consolidado, por otro, deben incardinarse, estructural y funcionalmente, en organismos transversales, como por ejemplo la RAdytTA antes citada. El objetivo no es otro que el interés general y las prioridades del sistema de salud prevalezcan sobre los intereses específicos de aquellos servicios asistenciales a los que, con frecuencia, están adscritas dichas salas.

La última reflexión está relacionada con la necesidad de fomentar la enseñanza y el aprendizaje de las terapias avanzadas en los programas formativos de los residentes y de los alumnos de las facultades de medicina y farmacia, en los que apenas está presente. Sin una clara concienciación de lo que significa esta nueva forma de curar, difícilmente podrán incardinarse las terapias avanzadas, y en concreto los medicamentos tisulares, en el horizonte terapéutico de los profesionales sanitarios.

La incorporación por la AEMPS de la piel artificial humana -el primer medicamento tisular- al listado oficial de las terapias avanzadas autorizadas para su uso es el resultado de un esfuerzo colectivo en el que han participado histólogos, cirujanos, técnicos y gestores que, en palabras de Paul Drucker, han creído, y finalmente demostrado, que la mejor forma de predecir el futuro es crearlo. Con esta primera piedra, con la autorización de uso de este primer medicamento tisular, se inicia para la histología médica un nuevo camino. Ahora procede, con la experiencia de lo realizado y con las reflexiones nacidas en el viaje, proseguir el camino sin desmayo y hacer camino al andar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, et al. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(1):1-12.
2. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/listado-de-autorizacion-de-uso/> (Consultado el 23 de junio de 2023)
3. Campos A. Histología médica. Su ser y su tiempo. Discurso de apertura. Madrid. Real Academia Nacional de Medicina; 2023.
4. Campos A. Ingeniería Tisular, Universidad y Sistema de Salud. *An. RANM*. 2019. 136(02):124-130.
5. Ionescu AM, Chato-Astrain J, Cardona JC, et al. Evaluation of the optical and biomechanical properties of bioengineered human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *J Biomed Opt*. 2020 .25(5):1-16

6. Martin-Piedra MA, Carmona G, Campos F, et al. Histological assessment of nanostructured fibrin-agarose skin substitutes grafted in burnt patients. A time-course study. *Bioeng Transl Med.* 2023.;8(6):e10572

EDITORIAL

SANGRE CONGELADA PARA VALIENTES: LA GUERRA DE AFGANISTAN, EL CONFLICTO EN UCRANIA Y EL PERVERSO SÍNDROME DE LA PAZ

FROZEN BLOOD FOR BRAVE MEN AND WOMEN: AFGHANISTAN WAR, CONFLICT IN UKRAINE AND THE PERVERSE PEACE SYNDROME

Ricardo Navarro-Suay¹

1. Teniente Coronel Médico. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Madrid

Palabras clave:

Plaquetas congeladas;
Síndrome de la paz;
Medicina militar.

Keywords:

Frozen platelets;
Peace Syndrome;
Military Medicine.

"Que no se te muera el herido por una hemorragia aguda y por la cuenta que te trae, vuelve vivo a la base". Esas eran las órdenes que recibía de mi jefe antes de cada misión de rescate aéreo durante la pasada guerra de Afganistán. Hace casi dos décadas, como médico de vuelo, formaba parte de las tripulaciones de los helicópteros españoles destinados al transporte de heridos en la región oeste de aquel país. La mayor parte de las bajas que evacuábamos habían sufrido un traumatismo penetrante por arma de fuego o por un artefacto explosivo improvisado y nuestra máxima prioridad era evitar que fallecieran a consecuencia de un shock hipovolémico hemorrágico (1). Estudios militares estadounidenses demostraban que la primera causa de muerte prevenible en el conflicto afgano era la hemorragia y por ese motivo, todas las sanidades militares allí desplegadas se esforzaban en desarrollar tratamientos hemoterápicos efectivos (2, 3).

En el hospital militar de campaña español de Herat (Afganistán) se atendieron desde el año 2005 al 2015 a 32.145 pacientes y de ellos, 923 fueron bajas de combate. A lo largo de esos diez años, nuestras Fuerzas Armadas desarrollaron numerosas medidas terapéuticas para una reanimación del control del daño efectiva en aras de minimizar la mortalidad por hemorragia: se acortaron los tiempos de aeroevacuación y de inicio en la atención médica, se protocolizó la atención al politraumatizado, se administró de manera habitual calcio, complejo protrombínico junto con ácido tranexámico y se emplearon hemoderivados y hemocomponentes de forma profusa (1). Sin embargo, nos enfrentamos a un desafío logístico: ¿cómo podíamos asegurar el tratamiento a esos heridos con unidades de plaquetas si la vida media

de los trombocitos no es superior a cinco días y la distancia desde el Centro de Transfusiones de las Fuerzas Armadas en Madrid hasta ese hospital militar de campaña era de más de 7.000 kilómetros?

Era inviable para Ejército del Aire español emplear aviones dos veces por semana de forma ininterrumpida durante tantos años para prestar ese cometido sanitario. No disponíamos de suficientes hematólogos militares para que realizasen una aféresis *in situ* en ese hospital de campaña. El empleo de sangre completa, aunque se había demostrado que era lo más recomendable, se encontraba con trabas legales nacionales y, finalmente, desde un punto de vista de doctrina OTAN, el suministro de sangre era una responsabilidad de cada uno de los países miembros de esa organización... Como en tantas ocasiones, la historia tenía la respuesta adecuada a este dilema médico.

El empleo de unidades de plaquetas congeladas se describió por primera vez en la década de 1950. Médicos militares demostraron que un proceso de congelación de la sangre rápido apenas generaba un sufrimiento celular e incrementaba exponencialmente la caducidad de ese hemocomponente (4). Desde 2010, tras alcanzar la certificación en el ámbito de calidad y hemovigilancia, la sanidad militar española contó con esa capacidad y resolvió al fin el reto transfusional en Afganistán. Congelando y manteniendo las unidades de plaquetas a -75°C, se elevaba a un año la posibilidad de ser transfundidas después de un procedimiento relativamente sencillo de descongelación (5). La experiencia con los heridos en combate fue satisfactoria (6), pero teníamos que avanzar en esta importante línea de investigación

hemoterápica. Por ese motivo mediante tromboelastometría comparamos en muestras *in vitro* la funcionalidad de las plaquetas congeladas frente a las frescas y demostramos que, en algunos aspectos cualitativos, las primeras superaban a las segundas (7). Este avance no solo se circunscribía al ámbito militar, sino que era extrapolable a la sanidad civil en situaciones de catástrofe, aislamiento o emergencias.

Desgraciadamente desde 2015 este esfuerzo científico se vio ralentizado tras el repliegue de Afganistán de las fuerzas españolas. Nuestra sanidad militar no iba a enviar equipos quirúrgicos al exterior durante un largo tiempo y eso podía comprometer el legado del conocimiento adquirido entre las distintas promociones de médicos militares. Tarpey (8) definió este concepto como *Síndrome de la Paz* preguntándose “¿cómo es posible que puedan fallecer heridos al principio de una guerra que posiblemente se hubieran salvado al final de un conflicto anterior?”

La conflagración entre Rusia y Ucrania ha supuesto un cambio de paradigma en la atención médica al herido. Hemos pasado de un combate asimétrico en suelo afgano con escasas bajas, superioridad aérea occidental y elevados recursos sanitarios en las fuerzas aliadas, a un conflicto convencional en Europa que compromete la asistencia médica cívico-militar en ambos países y donde la medicina transfusional vuelve a jugar un papel crucial (9). Llegado el hipotético caso ¿seríamos capaces de atender centenares de heridos politraumatizados con elevados requerimientos hemoterápicos en nuestros hospitales de España? ¿Disponemos de servicios de transfusión hospitalarios con la capacidad suficiente para que no se comprometa el apoyo de hemocomponentes? Quizá las plaquetas congeladas puedan ser de nuevo la clave en ese no deseado escenario.

Durante la realización de este artículo, un barco con bandera de Bangladesh ha sido liberado del secuestro pirata en aguas de Somalia gracias a que el grupo de operaciones especiales de la Armada española que realizó esa acción táctica contaba con el apoyo de un equipo quirúrgico con hemocomponentes a bordo de la fragata *Canarias*; un marinero del patrullero *Furor* desplegado en aguas del golfo de Guinea tuvo que ser evacuado por paludismo y durante el vuelo en avión militar hasta España, se le transfundieron plaquetas congeladas por sufrir trombocitopenia moderada; el portaaviones *Juan Carlos I* que va a desplegar en el Mar Báltico cuenta en su banco de sangre con unidades de plaquetas congeladas y en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” se han empleado plaquetas congeladas durante dos intervenciones quirúrgicas simultáneas de pacientes que sufrían hemorragia masiva y comprometieron puntualmente las reservas hemoterápicas de ese centro hospitalario.

Tan solo el 3,5% de las bajas que se atendieron en nuestro hospital de campaña de Afganistán fallecieron (10). Es la cifra de mortalidad más baja de todos los conflictos en los que históricamente ha participado España y personalmente considero que el principal motivo de ese éxito radica en una adecuada atención médica focalizada en combatir a la hemorragia aguda en todos los escalones asistenciales. “*Cuando oímos*

llegar a los helicópteros de evacuación españoles sabemos que nuestros heridos pueden sobrevivir. Sois el sonido de la vida” me confesó un capitán médico estadounidense mientras estrechaba mi mano en Farah (Afganistán). Era el 27 de marzo de 2007.

Espero que aprendamos de los pasados avances transfusionales, como fue el empleo de plaquetas congeladas, para vencer al perverso síndrome de la paz. Es una deuda histórica que debemos saldar. Sin lugar a dudas, mi jefe de Afganistán tenía razón...

NOTA

Las opiniones emitidas son totalmente personales y no son las oficiales del Ministerio de Defensa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Suay R. Avances de la sanidad militar española durante la guerra de Afganistán. *Revista de Historia Militar* 2023; S2: 321-365.
2. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6 Suppl 5):S431-437.
3. Kotwal RS, Staudt AM, Mazuchowski EL, et al. A US military Role 2 forward surgical team database study of combat mortality in Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(3):603-612
4. Sanidad. *Revista General de Marina* 1958;153:537-538.
5. O'Regan E. Sangre española para las misiones. *Revista Española de Defensa* 2014; 309: 51-53.
6. Navarro-Suay R, Tamburri-Bariain R, Virseda-Chamorro I, et al. Empleo de plaquetas congeladas en trauma masivo de extremidades. *Rev Esp Anest / Reanimación* 2015;62(4): 233-234.
7. Díaz-Valdés JR, Navarro-Suay R, Díez-Navarro N, et al. Evaluación *in vitro* de la eficacia de plaquetas convencionales, atemperadas y congeladas. Posible empleo en el medio militar. *Sanidad Militar* 2022, 78(4), 216-228.
8. Tarpey MJ. Reorganizing around combat casualty care, can army medicine negate the Peacetime effect?. *Military Review* 2022: 102(2): 67-80
9. Gaff RG. Changes in modern war that affect medical operations. *The Military Psychologist* 2024;39(1):9-14.
10. García-Cañas R, Navarro-Suay R, Rodríguez-Moro C, et al. A Comparative Study Between Two Combat Injury Severity Scores. *Mil Med.* 2022;187(9-10):1136-1142.

Si desea citar nuestro artículo:

Navarro Suay R. Empleo de plaquetas congeladas en ambiente militar y civil. *An RANM.* 2024;141(02): 105–106. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.ed01

REVISIÓN

LA ENFERMEDAD FÚNGICA: EL ACOSO Y DERRIBO DEL MÁS DÉBIL

THE FUNGAL DISEASE: THE HARASSMENT AND DOWNFALL OF THE WEAKEST

Juan Luis Rodríguez-Tudela¹; Ana Alastruey-Izquierdo²

1. *Global Action for Fungal Infections. Rue Le Corbusier 12. 1208 Ginebra, Suiza.*

2. *Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.*

Palabras clave:

Enfermedad fúngica;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Epidemiología;
Inteligencia artificial.

Keywords:

Fungal Disease;
Diagnosis;
Treatment;
Epidemiology;
Artificial Intelligence.

Resumen

La Enfermedad Fúngica abarca una amplia gama de afecciones, desde infecciones cutáneas superficiales hasta enfermedades sistémicas potencialmente mortales. La carga de la Enfermedad Fúngica grave es considerable, con millones de casos anuales y altas tasas de mortalidad. Sin embargo, falta información epidemiológica precisa, debido a la limitada vigilancia. Su diagnóstico y tratamiento es un desafío significativo, especialmente en entornos con recursos limitados. Globalmente hay un notable déficit de especialistas con experiencia en Enfermedad Fúngica. Esta escasez contribuye a retrasos en su diagnóstico y empirismo en el tratamiento con las consecuencias que esto conlleva para el paciente.

La integración de la inteligencia artificial en la práctica médica promete mejorar el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Fúngica. Sin embargo, la validación y capacitación cuidadosas de los algoritmos es esencial para garantizar su efectividad y equidad.

En conclusión, hacemos una llamada para que las instituciones competentes valoren la necesidad de financiar con fondos públicos un proyecto cuyo único objetivo es conseguir que la Enfermedad Fúngica se incorpore al mundo de la igualdad de oportunidades y derechos y no siga oculta y relegada a instituciones elitistas donde los profesionales que las habitan disponen del conocimiento y las herramientas para diagnosticarlas y tratarlas.

Abstract

Fungal diseases encompass a wide range of conditions, from superficial skin infections to potentially life-threatening systemic diseases. The burden of severe fungal diseases is considerable, with millions of cases annually and high mortality rates. However, accurate epidemiological information is lacking due to limited surveillance. Their diagnosis and treatment present significant challenges, especially in resource-limited settings. Globally, there is a notable shortage of specialists experienced in fungal diseases. This scarcity contributes to delays in diagnosis and empirical treatment, with the consequences that this entails for the patient.

The integration of artificial intelligence into medical practice promises to improve the diagnosis and management of fungal diseases. However, careful validation and training of algorithms are essential to ensure their effectiveness and equity. In conclusion, we call on relevant institutions to recognize the need for public funding for a project whose sole aim is to ensure that fungal diseases are incorporated into the realm of equal opportunities and rights, rather than remaining hidden and relegated to elitist institutions where professionals have the knowledge and tools to diagnose and treat them.

La enfermedad fúngica es un compendio de diversas afecciones que abarcan numerosas especialidades. Comenzaremos citando las infecciones primarias, es decir aquellas que afectan a pacientes sin evidentes factores de riesgo: las infecciones de la piel como las tiñas y la candidosis cutánea. Son las únicas que aparecen en el «Institute for Health Metrics and Evaluation (1)». Del resto de las patologías, a nivel

global, nos tenemos que contentar con estimaciones. A nivel local hay algunos estudios prospectivos que analizan la incidencia de algunos procesos, pero no son muy numerosos. Seguimos con las infecciones subcutáneas entre las que se encuentran un buen número de enfermedades crónicas que son mucho más frecuentes en las zonas tropicales como el micetoma, la cromoblastomicosis, la esporotricosis,

la feohifomicosis, la basidiobolomicosis, la conidiobolomicosis y la lobomicosis. Se asocian con una gran morbilidad y con estigma social porque las lesiones que producen desfiguran al paciente. De naturaleza parecida, pero afectando al globo ocular se ocupa la queratitis fúngica. Tras un leve traumatismo, un hongo coloniza y posteriormente invade la córnea que sin diagnóstico ni tratamiento dirigido conduce a la pérdida del ojo. Las mucosas oral, esofágica y vaginal tampoco se libran de la infección por diferentes especies de levaduras. En especial hay un cuadro, la vulvovaginitis recurrente, que afecta a un número elevado de mujeres y conlleva elevada morbilidad por su número de recidivas. Actualmente se está ensayando la primera vacuna para este proceso. Llegamos a las infecciones endémicas, así denominadas por que son más frecuentes en zonas específicas del planeta, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la paracoccidioidomicosis y la blastomicosis que mayoritariamente se localizan en el continente americano. La emergomicosis se ha descrito en Norte América, Europa y Asia concentrándose la mayoría de los casos en el sur de África. La talaromicosis es más frecuente en el sudeste asiático, pero también se ha descrito en África. En general son auto limitadas, pero en ciertos individuos aparentemente sanos causan patología grave con afectación pulmonar y en ocasiones meníngea. Nadando entre dos aguas, nos encontramos unas enfermedades fúngicas respiratorias que no son propiamente infecciones sino respuestas alérgicas, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el asma grave con sensibilización fúngica. Son enfermedades crónicas de complejo diagnóstico y tratamiento y de evolución incierta. Para terminar, llegamos a las infecciones graves de elevada mortalidad y morbilidad, la mayoría relacionadas con enfermedades subyacentes que complican su diagnóstico y tratamiento. Están asociadas con infecciones víricas y bacterianas como el VIH, el COVID, la gripe y la tuberculosis, con diversos tipos de cánceres, con enfermedades autoinmunes, con enfermedades respiratorias crónicas, con procedimientos médicos como los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de órgano sólido, la quimioterapia, el CART, los corticoides, otros fármacos inmunodepresores, la utilización de catéteres endovenosos, la intubación endotraqueal, etc. Las infecciones más frecuentes son causadas por un buen número de levaduras y hongos filamentosos, pero que mayormente quedan agrupadas en las siguientes denominaciones: candidosis, aspergilosis, criptococosis, pneumocistosis, mucormicosis, scedosporiosis, lomentosporiosis y fusariosis, sin olvidar que todas las infecciones nombradas previamente pueden ocurrir en un paciente de estas características, es decir debilitado, con consecuencias más graves que las habituales. Es, en este último grupo, donde los hongos se han cebado durante las últimas décadas. El aumento imparable, por el momento, de los pacientes con patologías graves asociadas con diferentes tipos de inmunosupresión son el caldo de cultivo perfecto para la Enfermedad Fúngica. Además, y por motivos desconocidos, los hongos han empezado a actuar de forma imprevisible, acabando con algunos de los dogmas que los hacían más conservadores en su comportamiento

que otros microorganismos como los virus y las bacterias. Así, *Candida auris*, una levadura descrita por primera vez en un proceso óptico de un paciente japonés ha conseguido distribuirse por todo el planeta produciendo brotes de infecciones graves en numerosos hospitales. Su capacidad de colonización de pacientes y fómites unido a su multiresistencia complica sobremedida su eliminación de los hospitales y centros de cuidados paliativos y mínimos. A la par, se están seleccionando clones de *Candida parapsilosis* resistentes a los antifúngicos que también circulan por numerosos centros sanitarios. Era una de las especies menos patógenas de *Candida* sólo causaba una mortalidad de alrededor del 25%, pero ahora ha decidido complicar, sobremedida, el tratamiento de los pacientes que infecta. En el terreno de los hongos filamentosos, pasaremos de puntillas por las especies difíciles de tratar por su intrínseca resistencia a la mayoría de los antifúngicos disponibles como *Lomentospora prolificans* y los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* y nos adentraremos en el terreno de la selección de los mutantes resistentes debido a las agresiones que los pesticidas les provocan en el medio ambiente por el intento de conseguir, con la mayor efectividad y al menor coste posible, cosechas abundantes y flores de ornamentación disponibles. Así el género *Aspergillus*, con *A. fumigatus* a la cabeza, está desarrollando una tasa alarmante de resistencia a los antifúngicos de uso humano debido a que muchos de los pesticidas que se utilizan habitualmente comparten mecanismos de acción y, por tanto, generan resistencia cruzada. Otros hongos dermatofitos (2), *Trichophyton indotineae*, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, han desarrollado resistencias a los antifúngicos y se han convertido en los primeros casos de enfermedades de transmisión sexual causadas por hongos filamentosos, además de la balanitis por *Candida albicans*.

En cuanto a la estimación de la carga de enfermedad fúngica grave, un trabajo reciente (3) sugiere que la incidencia anual es de seis millones y medio de casos de infección fúngica invasora, de los cuales tres millones ochocientos mil fallecen, considerando que en unos dos millones y medio es la causa directa de la muerte. Esta estimación sugiere que se le debería prestar mucha más atención, estableciendo, para las más frecuentes, sistemas de vigilancia que permitan conocer los datos reales y aplicar las políticas de salud pública necesarias para su prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados.

En relación con el diagnóstico, es importante reseñar que, para muchos de los patógenos predominantes, el examen microscópico directo y el cultivo han sido superados, por la aparición de nuevos métodos comerciales como los sistemas de flujo lateral, inmunoenzimáticos, PCRs en tiempo real, secuenciación masiva, que permiten un diagnóstico certero y rápido lo que conlleva, que en donde están disponibles la mortalidad sea menor ya que han disminuido el empirismo y se realiza tratamiento dirigido. Sin embargo, el cultivo sigue siendo una herramienta diagnóstica imprescindible, que ni puede ser abandonada ni relegada, sino que se debería promocionar la investigación de como hacerla más sensible y rápida en su respuesta, dado

su excepcional valor para confirmar que la infección tiene la categoría de «probada». Hoy por hoy, es irremplazable por la necesidad de disponer del hongo aislado en cultivo para realizar su identificación al nivel de especie o subespecie, determinar su perfil de sensibilidad a los antifúngicos y utilizarlo como herramienta de investigación y desarrollo.

Finalmente, llegamos al tratamiento de la infección fúngica invasora, en el que la situación mejora muy lentamente. Existen sólo cinco familias de antifúngicos autorizadas para el uso humano y sus representantes se cuentan con los dedos, eso si de las dos manos, la anfotericina B y sus derivados liposomales, la 5-fluorocitosina, los azoles —fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol—, las alilaminas —terbinafina— y las equinocandinas —caspofungina, micafungina y anidulafungina. Hay nuevos compuestos en diferentes fases de ensayos clínicos, algunos de los cuales han sido ya aprobados en Estados Unidos como ibrexafungerp, otesconazol y rezafungina para tratar algunas de las enfermedades descritas anteriormente. Ibrexafungerp, fosmanogepix, rezafungina y olorofima han sido también aprobadas para su uso compasivo en pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento. Algunos de estos compuestos, como el fosmanogepix y la olorofim, son especialmente importantes porque sus mecanismos de acción son completamente diferentes al resto.

Una vez que hemos resumido el panorama actual de la Enfermedad Fúngica, nos gustaría reseñar el abismo que separa los países de renta elevada con los de media y baja. Mientras que unos tienen acceso completo al diagnóstico con las últimas tecnologías disponibles, en la mayoría de los otros es prácticamente inexistente y generalmente basado en el examen microscópico y el cultivo que, como ya se ha comentado más arriba, tienen una sensibilidad limitada por lo que no son buenos compañeros de viaje para las infecciones graves. Hay que reseñar que la lista de diagnósticos esenciales de la OMS incluye todas las técnicas básicas que un laboratorio de Microbiología debe tener disponibles, si la población de pacientes que atiende está en riesgo de padecer la Enfermedad Fúngica. Con respecto al tratamiento, la situación es similar, y si bien las encuestas que hemos realizado indican que están registrados en numerosos países, la realidad en el terreno no es la misma. Ni siquiera los recogidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS están globalmente disponibles y en numerosas situaciones el paciente no puede ser tratado con el antifúngico indicado para su proceso.

Para terminar nuestra visión de lo que puede suponer la irrupción de inteligencia artificial en nuestra especialidad. Es indudable que ha venido para quedarse y que puede suponer un cambio sin parangón en la medicina. Sin duda, debe estar dirigida al beneficio del paciente para conseguir que sea diagnosticado y tratado de la forma más idónea posible. La comunidad médica y científica debe posicionarse de forma inequívoca para que sea adoptada de la forma más eficaz y segura posible. En nuestra opinión debe ser una herramienta que apoye

al sector médico y al paciente en el manejo global de la enfermedad, complementado y no sustituyendo, aunque el futuro determinará su utilización aplicando las garantías necesarias. Es también evidente que será necesario un plan de formación continuada para su óptimo manejo. En relación con la Enfermedad Fúngica hay aspectos importantes que reseñar. En primer lugar, la escasez de profesionales formados en esta disciplina, incluso en los países de renta elevada, así que son prácticamente inexistentes en países de renta media y baja. Las previsiones no son nada halagüeñas ya que para el 2030, se prevé que falten diez millones de trabajadores de la salud por lo que es fácil anticipar que nuestro sector seguirá estando en una situación similar. Por tanto, la inteligencia artificial podría suponer un gran alivio para los pacientes con una Enfermedad Fúngica si se desarrollaran aplicaciones que apoyarán a profesionales con una formación limitada. Sin embargo, para que eso ocurra las aplicaciones de inteligencia artificial deben ser entrenadas y validadas con miles de datos de infecciones probadas que sean representativas de la población mundial. Si no se hace de esta forma el riesgo de sesgo es importante y puede ocurrir que la Enfermedad Fúngica nunca aparezca en el diagnóstico diferencial como posible causa, a pesar de que el cuadro clínico sea compatible y el paciente pertenezca a un grupo de riesgo donde ocurren con frecuencia. La solución para la Enfermedad Fúngica no es fácil. En primer lugar, para entrenar y validar los algoritmos se necesitan casos probados de enfermedad y esos no abundan por la dificultad en alcanzar esa categoría como hoy está definida. En segundo lugar, muchos de los casos ocurren en países de renta media y baja donde los datos no suelen estar digitalizados así que sería un paso previo antes de poder utilizarlos, actuación imprescindible para que la ausencia de representatividad de diferentes etnias no aumente aún más el sesgo en las respuestas y que, nuevamente, las minorías queden excluidas. En resumen, una empresa complicada por la necesidad de aunar todas las energías existentes dedicadas a la Enfermedad Fúngica en un proyecto con un único objetivo: «recolectar los suficientes casos representativos de las diferentes enfermedades que los hongos causan en el ser humano», proyecto que debería comenzarse sin demora. Para otras especialidades será mucho más fácil su consecución y, quizá, ni siquiera tengan que hacer una búsqueda activa, ya que con la información disponible podría ser suficiente con tal de que la utilizada para entrenar y validar el sistema estuviera supervisada por expertos. Insistimos en este punto de primordial importancia: si la información con la que se entrenen los algoritmos no es equilibrada la respuesta que ofrecerán estará sesgada, en similar versión a lo que ahora acontece cuando el médico se enfrenta a una enfermedad fúngica que comparte sintomatología con muchas otras que son mucho más frecuentes y, por tanto, indistinguibles. La única oportunidad para el paciente es que el profesional, como el algoritmo, tenga la formación adecuada, la incluya en el diagnóstico diferencial, realice los exámenes complementarios necesarios para alcanzar el diagnóstico etiológico y

si no tuviera acceso a este, por lo menos la tratara empíricamente.

Para finalizar hacemos una llamada para que las instituciones competentes valoren la necesidad de financiar con fondos públicos un proyecto cuyo único objetivo es conseguir que la Enfermedad Fúngica se incorpore al mundo de la igualdad de oportunidades y derechos y no siga oculta y relegada a instituciones elitistas donde los profesionales que las habitan disponen del conocimiento y las herramientas para diagnosticarlas y tratarlas. La inteligencia artificial puede ser la herramienta definitiva para sacarla del ostracismo o enterrarla definitivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/fungal-skin-diseases-level-3-cause
2. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/ringworm/dermatophyte-resistance.html>
3. D.W. Denning. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Inf Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A. Enfermedad fúngica. *An RANM*. 2024;141(02): 107–110. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev01

REVISIÓN

INTELIGENCIA ARTIFICIAL, IMAGEN MÉDICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN: AVANCES Y PERSPECTIVAS

ARTIFICIAL INTELLIGENCE, MEDICAL IMAGING, AND PRECISION MEDICINE: ADVANCES AND PERSPECTIVES

Luis Martí-Bonmatí^{1,2}

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

2. Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

Palabras clave:

Inteligencia Artificial;
Imagen Médica;
Modelos Predictivos.

Keywords:

Artificial Intelligence;
Medical Imaging;
Predictive Models

Resumen

El papel que tiene la inteligencia artificial (IA) aplicada a la imagen médica para desarrollar y fortalecer la medicina personalizada se describe como un proceso continuo de mejora, un conjunto de oportunidades y un reto profesional de enorme trascendencia. En este trabajo se describen los principales procesos en los que la IA está involucrada con respecto a la imagen, la preparación de datos, la armonización de imágenes, la segmentación automática de órganos y lesiones, su etiquetado, la extracción de variables radiómicas y el desarrollo de modelos clínicos predictivos. También se mencionarán aspectos relacionados con la integración de estas soluciones en la práctica clínica para mejorar la precisión y la eficiencia en el proceso asistencial, el diagnóstico y el tratamiento del paciente más personalizado, eficiente y preciso. Proyectos como PRIMAGE y CHAIMELEON subrayan el potencial transformador de la IA y el papel fundamental de la colaboración interdisciplinaria para hacer realidad este potencial, basado en la colaboración continua multiprofesional para abordar los desafíos éticos, regulatorios, técnicos y clínicos que acompañan a estos avances.

Abstract

The role of artificial intelligence (AI) applied to medical imaging in developing and strengthening personalized medicine is described as a continuous process of improvement, a set of opportunities, and a professional challenge of enormous significance. This paper outlines the main processes in which AI is involved regarding imaging, including data preparation, image harmonization, automatic segmentation of organs and lesions, labeling, extraction of radiomic features, and the development of predictive clinical models. It will also address aspects related to the integration of these solutions into clinical practice to enhance accuracy and efficiency in the care process, diagnosis, and treatment, making it more personalized, efficient, and precise. Projects like PRIMAGE and CHAIMELEON highlight the transformative potential of AI and the fundamental role of interdisciplinary collaboration in realizing this potential, based on ongoing multiprofessional collaboration to address the ethical, regulatory, technical, and clinical challenges that accompany these advancements.

INTRODUCCIÓN

La Inteligencia Artificial (IA) es una herramienta disruptiva, una verdadera revolución, que está modificando todos los aspectos relacionados con la imagen médica y muchos de los procesos que realizamos los médicos (Figura 1).

La integración de la IA en la imagen médica y la medicina de precisión representa un avance significativo en la atención médica, ya que ofrece el potencial de estrategias de diagnóstico y tratamiento personalizadas, eficientes y precisas. La aplicación de la IA en la medicina de precisión permite el análisis de grandes conjuntos de datos, como la genómica, la proteómica y los historiales de los pacientes, para identificar patrones y predecir respuestas indivi-

duales de los pacientes a los tratamientos (1). Esta personalización puede conducir a tratamientos más efectivos con menos efectos secundarios, optimizando los resultados de los pacientes. Los algoritmos de IA pueden procesar y aprender de estos datos de forma más rápida y con mayor precisión que los métodos tradicionales, permitiendo su aplicación en el mundo real.

En la imagen médica, tanto en Radiología como en Medicina Nuclear, la IA ha revolucionado la forma en que se adquieren, interpretan y utilizan las imágenes. Los algoritmos de IA mejoran la calidad de la imagen, reducen los artefactos y permiten visualizar las imágenes obtenidas con menos datos y en unos tiempos de adquisición más rápidos, lo que minimiza la incomodidad del paciente y la exposición a agentes

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

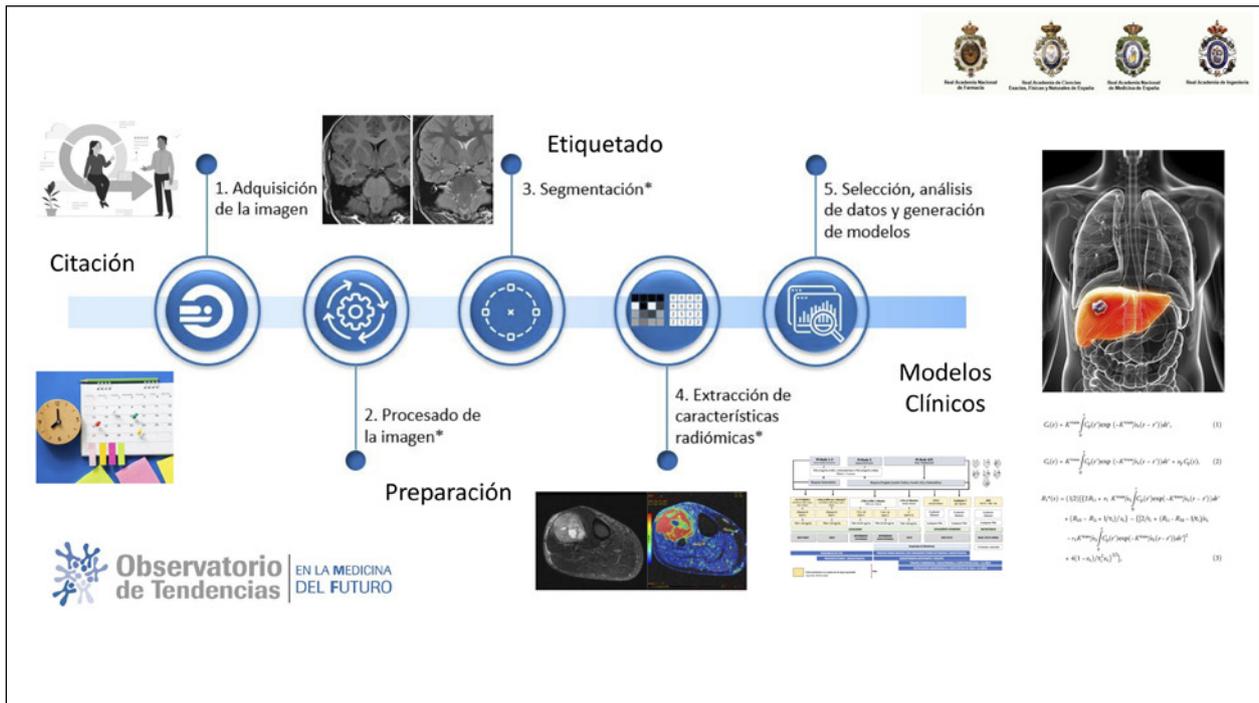


Figura 1. Flujo de los principales procesos relacionados con la Inteligencia Artificial y la Imagen Médica. Modificado de Martí-Bonmatí L et al. Informe anticipando Radiómica. Fundación Instituto Roche 2022.

o radiación potencialmente dañinos. Además, las herramientas de análisis de imágenes impulsadas por IA proporcionan a los radiólogos y médicos nucleares con una fiabilidad sin precedentes en la detección, caracterización y seguimiento de numerosas enfermedades. Estas herramientas pueden identificar cambios sutiles en las imágenes que podrían no observarse por el profesional, lo que permite diagnósticos más tempranos y precisos, y con menor incertidumbre (2).

En imagen médica, la IA se emplea en todos los pasos relevantes del proceso, como los que se mencionan a continuación (1).

- La valoración de adecuación y repetición de estudios, para evitar realizar pruebas que no sean procedentes o sean innecesarias por repetitivas,
- La citación de pacientes, en las salas y tiempos más ajustados a las posibilidades del servicio y la próxima citación del paciente con el médico que ha prescrito la prueba,
- La adquisición de las imágenes, posicionando al paciente y optimizando los parámetros de adquisición y control de movimiento en el equipo,
- Reconstruyendo las imágenes, minimizando el ruido inherente y mejorando la rapidez en la obtención de una imagen de mayor calidad y contraste,
- Procesando la imagen, generando nuevas imágenes que sirvan de base para la extracción de

información reproducible al eliminar la influencia asociada al vendedor, el protocolo de estudio o los parámetros particulares que se hayan utilizado,

- Etiquetando las regiones, obteniendo una segmentación de todas las estructuras de interés, como los órganos, sus subregiones, como el hipocampo, o las lesiones, como un tumor o un aneurisma, añadiendo además una capa de identificación y alerta cuando sea necesario (3),
- Extracción de características radiómicas, tanto de órganos como de las lesiones identificadas, localizadas y segmentadas,
- Creación de modelos predictores, tras la integración y análisis de datos, para que esta información esté disponible al radiólogo durante la realización de su informe (4).

Los avances en IA, especialmente empleando soluciones basadas en el Aprendizaje Profundo (*Deep Learning*) y Redes Neuronales Convolucionales (*Convolutional Neural Networks*), han sido muy importantes en los últimos años, marcando hitos que van desde la realización de procesos considerados como tediosos o directamente impracticables, incluyendo la delimitación y análisis de todas las regiones cerebrales en un estudio de RM (5), hasta la generación de modelos clínicos predictores de la eficacia de un tratamiento de inmunoterapia o una mutación genética concreta en un tumor analizando sus propiedades radiómicas (6).

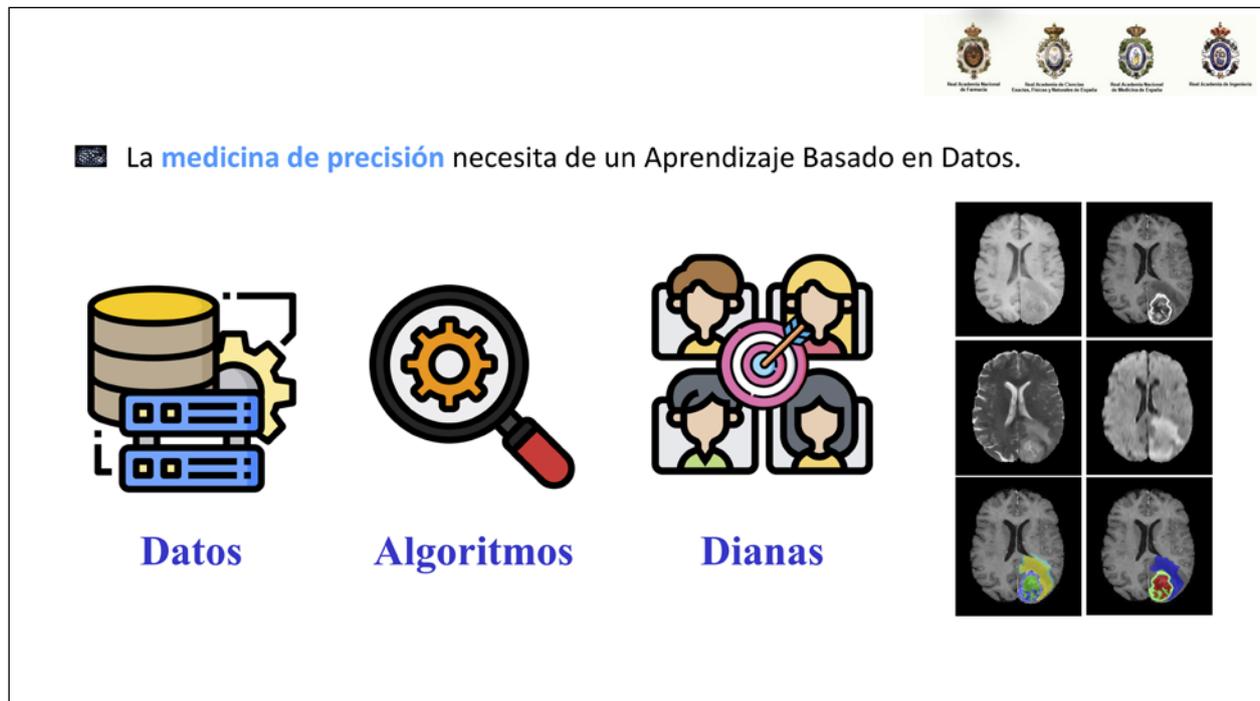


Figura 2. Principales componentes de la Medicina Personalizada y la Imagen de Precisión.

Para realizar estas tareas, ahorrando tiempo y evitando errores de realización y observación, la IA necesita de un aprendizaje basado en millones de datos, unos algoritmos potentes y replicables, y una comunidad de desarrolladores en la que participen tanto expertos en IA como científicos de datos y médicos (Figura 2). Todo este proceso de desarrollo y mejoras está muy vinculado con los profesionales que trabajan en los hospitales, incluyendo al personal de citación, técnicos, sistemas informáticos, radiólogos y médicos peticionarios. Todos ellos deben estar involucrados en la evaluación y selección de aquellas soluciones de IA que garanticen una mejora en el proceso asistencial.

La colaboración multiprofesional es pues vital en el campo de la IA en la medicina, debido a la naturaleza compleja e interdisciplinaria de los desafíos a los que se enfrenta. Las asociaciones entre médicos, científicos de datos, investigadores de IA y empresas son esenciales para desarrollar, validar e implementar soluciones de IA de manera efectiva, clínicamente relevantes, éticamente sólidas y ampliamente accesibles.

LOS DATOS SANITARIOS EN EL ENTORNO HOSPITALARIO

Los datos asistenciales primarios se recogen en los diferentes sistemas de almacenamiento de la información en un hospital, integrando la historia clínica digitalizada, la farmacia, el laboratorio, la patología, y la radiología y medicina nuclear.

Estos datos provienen de la información recopilada durante la atención sanitaria, y se utilizan para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada paciente individual.

Por otro lado, los datos para uso secundario son aquellos que se reutilizan para propósitos distintos a la atención directa del paciente, con eliminación de los datos que podrían identificar al paciente, y cuya finalidad es apoyar actividades que van más allá de la atención clínica individual, incluyendo la gestión hospitalaria, la mejora de los sistemas de salud, la formulación de políticas públicas de salud, la evaluación de la efectividad de intervenciones sanitarias, y la investigación. Son pues los datos necesarios para la gestión y la innovación sanitaria.

Para favorecer este uso secundario, los hospitales pueden obtener copias seudonimizadas de sus datos primarios. Estas copias constituyen el entorno dónde se puede interrogar a los datos, estructurar la información a estándares de comunicación e interoperabilidad, extraer la información pertinente, y permitir crear repositorios con esta información para generar bases de datos sobre las que construir cuadros de mando para la gestión y estudios de investigación e innovación. Esta información, debidamente anonimizada y con los permisos oportunos, puede entonces compartirse con otros investigadores e incluso servir para aumentar la información disponible en las infraestructuras de investigación y el Espacio Europeo de Datos Sanitarios para uso secundario en la investigación (EHDS-2).

Entrenar y validar modelos con IA para desarrollar mejoras en todos los procesos de la imagen médica requiere poder acceder a grandes cantidades de imágenes, y a los datos clínicos más relevantes asociados a dichas imágenes, debidamente armonizadas. La armonización de datos en la investigación con imágenes es esencial para garantizar la consistencia, comparabilidad y fiabilidad de la información obtenida a través de diferentes equipos, técnicas y protocolos de imagen(7,8). Las principales infraestructuras de almacenamiento de datos recogen datos anonimizados de forma centralizada o permiten el acceso a datos distribuidos que deben estar armonizados para permitir su comparación y agrupamiento. El desarrollo de un modelo de datos común para almacenar toda la información de forma estandarizada es otro reto de la compartición de datos para garantizar la confianza en las iniciativas de intercambio de datos [9,10]. Es también oportuno contar con repositorios enlazados que trabajen en red en la Unión Europea para minimizar los esfuerzos necesarios en cada proyecto individual.

ALGUNOS PROCESOS DE ÉXITO

El avance de la IA en la imagen médica está relacionado con la disponibilidad de grandes conjuntos de datos de calidad controlada, lo que actualmente sigue siendo un desafío importante (8). La generación de estos repositorios o bancos de imágenes estandarizados es un esfuerzo intensivo en recursos con dificultades técnicas y operativas, en particular la armonización de imágenes, la conservación y anotación de datos, las restricciones legales y las consideraciones éticas para su uso posterior. Como resultado, la cantidad, calidad y representatividad de los datos disponibles sigue siendo uno de los principales factores limitantes para el desarrollo de herramientas fiables de IA. Se recomienda emplear metodologías estadísticas robustas para optimizar el tamaño muestral necesario, que incluyan aspectos como la reducción de variables predictoras y la inclusión de medidas directas del resultado a predecir, para garantizar la viabilidad y eficacia de los modelos de IA en el ámbito médico (11).

Una de las principales limitaciones de la imagen cuantitativa y los biomarcadores de imagen para impactar en la medicina personalizada ha sido la reproducibilidad variable de sus resultados. Aunque las soluciones tienen una rentabilidad diagnóstica muy alta en entornos controlados, con equipamientos similares, cuando se pretende expandir su uso a otros entornos, con equipamientos y protocolos diferentes, su utilidad disminuye. Este efecto de lote (*batch*) se debe a las variaciones sistemáticas en los datos que surgen debido a diferencias en los procedimientos de obtención, procesamiento o análisis que se realizan en diferentes equipos, momentos o centros. Para minimizar esta variabilidad, para generar parámetros consistentes y confiables, hay que eliminar

todas aquellas fuentes de error que impliquen sesgos metodológicos sistemáticos. Las imágenes médicas obtenidas en los equipamientos de los hospitales tienen muchas fuentes de variación. Todos los fabricantes y los profesionales quieren tener las mejores imágenes que generen el mayor contraste y resolución, y que permitan obtener los mejores informes. Incluso con el orgullo de ser diferentes por mejores que las obtenidas con otros equipos o en otros centros. Desafortunadamente, esto hace que la información radiómica sea dependiente de esta imagen original. Como en el mundo real no podrá normalizarse la imagen adquirida (siempre habrá nuevos equipos, mejores protocolos, nuevos contrastes, diferentes opiniones de los profesionales) se ha impuesto la necesidad de armonizar las imágenes una vez adquiridas. Es decir, corregir las variaciones relacionadas a los diferentes equipos y protocolos con los que se ha adquirido (falta de homogeneidad de las imágenes) para aumentar así la reproducibilidad de la radiómica (12). Precisamente la IA es una de las mejores soluciones para generar imágenes derivadas o sintéticas donde se hayan eliminado estas fuentes de error, permitiendo el agrupamiento de imágenes diferentes en un conjunto armonizado y estandarizado (7).

Esta armonización es la base del proyecto Europeo Chaimeleon (*European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under grant agreement No. 952172*). Dado que los repositorios de imágenes almacenan estudios adquiridos en diferentes centros y con diferentes escáneres, es posible que las características, los parámetros, los valores y los rangos cuantitativos de las imágenes extraídos de las imágenes adquiridas en un centro no sean reproducibles a partir de las imágenes adquiridas en otro centro. Para garantizar la reproducibilidad de los biomarcadores cuantitativos de imágenes y aprovechar el potencial de la reutilización científica de las imágenes retrospectivas multicéntricas, los investigadores de CHAIMELEON establecieron protocolos de armonización de imágenes como uno de los principales objetivos (7,8). La generación de imágenes sintéticas ajustadas a un marco común de armonización asegura que la autenticidad e integridad de cada imagen sintética esté debidamente garantizada. El proyecto también aborda la importancia de la armonización de datos, la segmentación automática y la extracción de características profundas para la imagen médica avanzada.

MODELOS PREDICTIVOS

Los modelos predictivos con datos ómicos se refieren a marcos computacionales o estadísticos diseñados para pronosticar resultados, rasgos o riesgos de enfermedades específicos mediante el análisis de conjuntos de datos completos derivados de varias disciplinas "ómicas", como la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la radiómica (Figura 3). Estos modelos integran conjuntos de datos biológicos a gran escala para identificar patrones, asociaciones o relaciones causales entre características (como

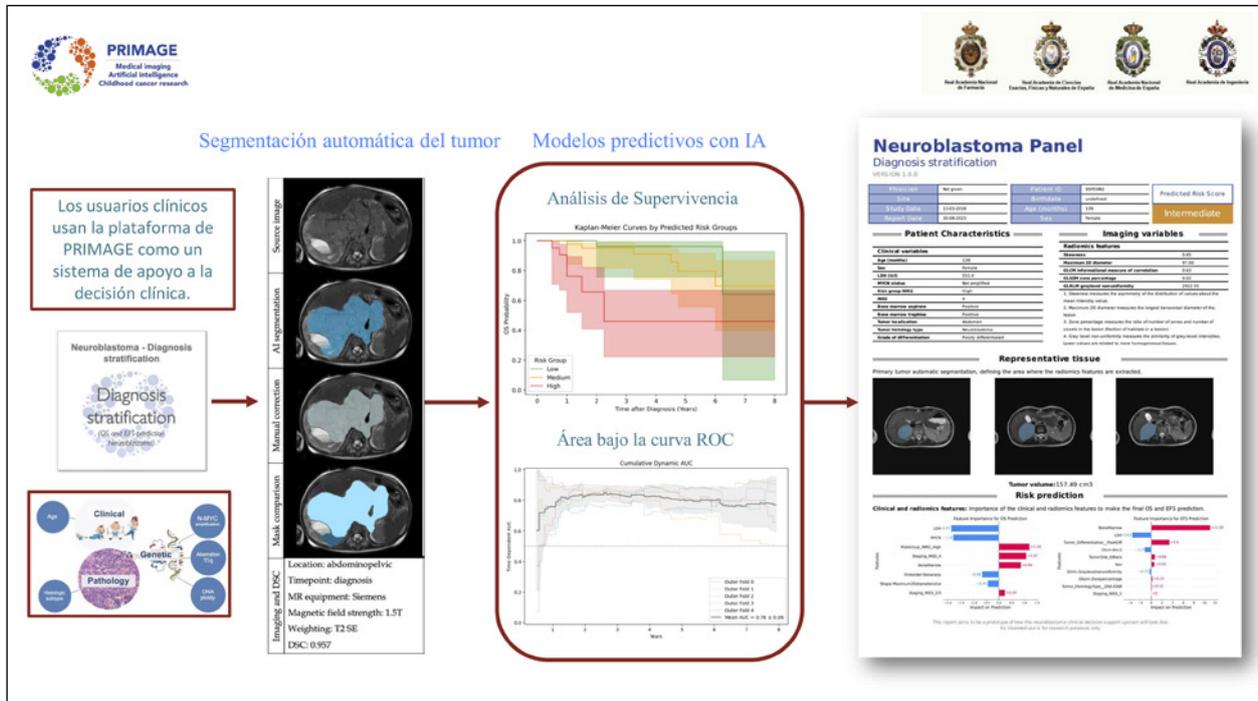


Figura 3. Ejemplo de impacto clínico. En el proyecto PRIMAGE (H2020 EU Project, SC1-DTH-07-2018, GA: 826494) se aplicaron redes neuronales convolucionales para extraer variables radiómicas reproducibles. La combinación de estas variables con los factores clínicos, moleculares y genéticos usuales permitió mejorar la evaluación de los factores de riesgo en el manejo de niños con neuroblastoma.

niveles de expresión génica o parámetros de textura de imágenes) y los resultados de interés (13). El objetivo es aprovechar la gran cantidad de información contenida en los datos ómicos para predecir los resultados clínicos, las respuestas de los pacientes a los tratamientos, la progresión de la enfermedad o la probabilidad de desarrollar ciertas afecciones, facilitando así la medicina personalizada y las intervenciones terapéuticas específicas (1,14).

El proyecto PRIMAGE, financiado por la Comisión Europea, se centra en aprovechar el análisis computacional y el modelado in silico para el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres pediátricos, específicamente el neuroblastoma y el glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) (14). Los principales resultados del proyecto son:

- Desarrollo de un sistema de apoyo a la toma de decisiones (DSS) basado en la nube adaptado para el tratamiento del cáncer, con énfasis en interfaces fáciles de usar que se alinean con los flujos de trabajo clínicos para facilitar la adopción por parte de los profesionales de la salud.
- Establecimiento de una infraestructura de nube híbrida, que combine recursos de nube pública y privada, para servir tanto a la comunidad científica para iniciativas de ciencia abierta como para posibles aplicaciones comerciales.
- Integración con importantes repositorios europeos de datos clínicos, contribuyendo al desarrollo y validación de biomarcadores y modelos

in-silico (8,14). Esto implica el manejo de una cantidad sustancial de datos retrospectivos y prospectivos bajo estrictos estándares éticos y legales.

- Introducción de nuevos biomarcadores de imagen y validación de modelos diagnósticos que vinculan los datos de imagen con los biomarcadores biológicos (15), mejorando el proceso de toma de decisiones en oncología pediátrica (16).
- Avance en modelos de crecimiento tumoral in silico para Neuroblastoma y DIPG, utilizando marcos de simulación multiescala (17). Esto permite una evaluación personalizada de los resultados del tratamiento para pacientes individuales.
- Mejora en la visualización de datos y la aplicación de metodologías de IA para abordar los criterios de valoración clínicos críticos, haciendo que los datos complejos sean más accesibles y procesables para los médicos.
- Finalización e integración del prototipo de la plataforma PRIMAGE, que ofrece un conjunto completo de herramientas predictivas para el manejo de los cánceres pediátricos desde el diagnóstico hasta el seguimiento del tratamiento (18).
- Validación de la plataforma PRIMAGE en estudios prospectivos multicéntricos para evaluar su eficacia y rendimiento en entornos clínicos

reales, asegurando que cumple con los indicadores clave de rendimiento predefinidos (19).

Estos resultados muestran el compromiso de PRIMAGE con la mejora de la atención del cáncer pediátrico a través de tecnología innovadora, con el objetivo de lograr avances significativos en la medicina personalizada y el manejo clínico de enfermedades complejas.

RETOS DE LA IA, LA IMAGEN MÉDICA Y LA MEDICINA DE PRECISIÓN

La IA ha transformado la imagen médica y la medicina de precisión. Para generar soluciones reproducibles y potentes se necesitan infraestructuras europeas que permitan a investigadores e innovadores el acceso a grandes volúmenes de imágenes. Este es el principal activo de la infraestructura *European Cancer Images* (EUCAIM) (Figura 4). El impacto de una IA reproducible y de modelos predictivos eficientes integrando datos radiómicos con otros datos clínicos, moleculares y genéticos del paciente será un paso fundamental hacia una medicina personalizada de precisión. Su impacto en estos campos se puede contextualizar en varios aspectos clave:

- Mejora en la precisión y rapidez del diagnóstico. La IA puede analizar las imágenes médicas con una precisión y velocidad prácticamente instantáneas. Esto permite identificar lesiones, como tumores, fracturas y anomalías vasculares,

con alta precisión y en menos tiempo. Además, al minimizar la dependencia de la interpretación subjetiva humana, la IA reduce los errores diagnósticos por cansancio o falta de experiencia del profesional.

- Personalización del tratamiento: La IA permite analizar grandes volúmenes de datos del paciente (genómicos, metabólicos, radiómica, estilo de vida), para diseñar tratamientos adaptados a las características individuales de cada paciente, mejorando así su eficacia y reduciendo posibles efectos secundarios. La IA puede también predecir la evolución de la enfermedad en cada paciente, permitiendo adelantar las intervenciones más adecuadas (20).
- Eficiencia operativa: La IA puede automatizar tareas rutinarias y repetitivas en la interpretación de imágenes, permitiendo a los profesionales médicos centrarse en aspectos más críticos del diagnóstico y el tratamiento. Con su capacidad de gestionar, integrar y analizar eficientemente enormes conjuntos de datos, facilita la identificación de patrones y correlaciones que podrían pasar desapercibidos para los profesionales, mejorando la toma de decisiones clínicas (21).
- Avances en técnicas de imagen: La IA puede mejorar la calidad de las imágenes médicas, incluso en condiciones subóptimas, mediante la reducción de ruido y la mejora del contraste, lo que genera imágenes de mayor calidad y mejor interpretación.

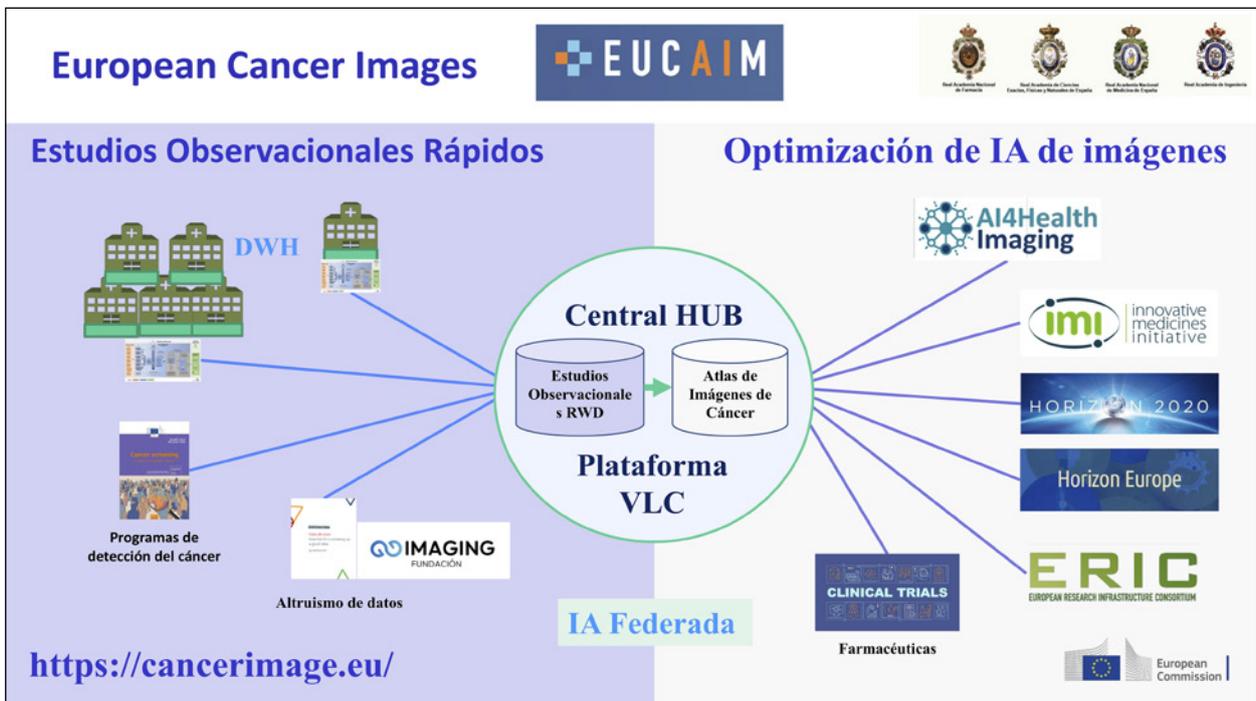


Figura 4. Diagrama general de la infraestructura *European Cancer Images* (EUCAIM, Project 101100633, DIGITAL-2022-CLOUD-AI-02) con sus dos áreas principales: el entorno para optimizar la extracción robusta y reproducible de variables radiómicas como biomarcadores de imagen (derecha), y la red de centros, instituciones y programas sobre los que construir estudios observacionales rápidos centrados en el papel de la imagen médica en la Medicina de Precisión.

- Acceso y equidad en la atención sanitaria: La IA puede ofrecer herramientas de diagnóstico avanzadas a regiones con recursos limitados, democratizando el acceso a diagnósticos de alta calidad. Al aumentar la eficiencia y reducir el tiempo necesario para el diagnóstico y la personalización del tratamiento, la IA tiene el potencial de reducir los costos generales de la atención médica.

Mientras la IA en la imagen médica y la medicina de precisión ofrece numerosas ventajas, también plantea desafíos, incluyendo preocupaciones sobre la privacidad de los datos, la necesidad de conjuntos de datos amplios y diversificados para entrenar modelos de IA, y la importancia de mantener una supervisión humana para garantizar la fiabilidad y evitar discrepancias y errores (22).

En resumen, la IA está redefiniendo la medicina de precisión y la imagen médica, ofreciendo herramientas poderosas para el diagnóstico y tratamiento personalizado, mejorando la eficiencia operativa y ampliando el acceso a la atención médica de calidad. Sin embargo, es crucial abordar los desafíos éticos y operativos para maximizar su potencial beneficioso.

REFERENCIAS

- Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri Á, Blázquez Sánchez J, Bruixola G. Informe anticipando Radiómica. Fundación Instituto Roche 2022.
- Calvillo-Batlles P, Cerdá-Alberich L, Fonfría-Esparcia C, et al. Development of severity and mortality prediction models for covid-19 patients at emergency department including the chest x-ray. *Radiologia (Engl Ed)*. 2022;64(3):214-227. doi: 10.1016/j.rxeng.2021.09.004. Epub 2022 Jan 21.
- Veiga-Canuto D, Cerdá-Alberich L, Sangüesa Nebot C, et al. Comparative Multicentric Evaluation of Inter-Observer Variability in Manual and Automatic Segmentation of Neuroblastic Tumors in Magnetic Resonance Images. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3648. doi: 10.3390/cancers14153648.
- Prats-Climent J, Gandia-Ferrero MT, Torres-Espallardo I, et al. Artificial Intelligence on FDG PET Images Identifies Mild Cognitive Impairment Patients with Neurodegenerative Disease. *J Med Syst*. 2022;46(8):52. doi: 10.1007/s10916-022-01836-w.
- Romero-Martínez Á, Beser-Robles M, Cerdá-Alberich L, et al. The contribution of brain volume to explain autonomous imbalance during recovery from acute stress in batterers. *Brain Struct Funct*. 2024 Mar 5. doi: 10.1007/s00429-024-02772-w. Epub ahead of print. PMID: 38441643.
- Avesani G, Tran HE, Cammarata G, et al. CT-Based Radiomics and Deep Learning for BRCA Mutation and Progression-Free Survival Prediction in Ovarian Cancer Using a Multicentric Dataset. *Cancers* 2022;14,2739. <https://doi.org/10.3390/cancers14112739>
- Nan Y, Ser JD, Walsh S, et al. Data harmonisation for information fusion in digital healthcare: A state-of-the-art systematic review, meta-analysis and future research directions. *Inf Fusion*. 2022;82:99-122.
- Marti-Bonmatí L, Miguel A, Suárez A, et al. CHAIMELEON Project: Creation of a Pan-European Repository of Health Imaging Data for the Development of AI-Powered Cancer Management Tools. *Front Oncol*. 2022;12:742701.
- Kondylakis H, Ciarrocchi E, Cerda-Alberich L, et al; the AI4HealthImaging Working Group on metadata models**. Position of the AI for Health Imaging (AI4HI) network on metadata models for imaging biobanks. *Eur Radiol Exp*. 2022 Jul 1;6(1):29. doi: 10.1186/s41747-022-00281-1. PMID: 35773546; PMCID: PMC9247122.
- Kondylakis H, Kalokyri V, Sfakianakis S, et al. Data infrastructures for AI in medical imaging: a report on the experiences of five EU projects. *Eur Radiol Exp*. 2023;7(1):20. doi: 10.1186/s41747-023-00336-x.
- Baeza-Delgado C, Cerdá Alberich L, Carot-Sierra JM, et al. A practical solution to estimate the sample size required for clinical prediction models generated from observational research on data. *Eur Radiol Exp*. 2022;6(1):22. doi: 10.1186/s41747-022-00276-y.
- Fernández Patón M, Cerdá Alberich L, Sangüesa Nebot C, et al. MR Denoising Increases Radiomic Biomarker Precision and Reproducibility in Oncologic Imaging. *J Digit Imaging*. 2021;34(5):1134-1145. doi: 10.1007/s10278-021-00512-8.
- Rodríguez-Ortega A, Alegre A, Lago V, et al. Machine Learning-Based Integration of Prognostic Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Myometrial Invasion Stratification in Endometrial Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(3):987-995. doi: 10.1002/jmri.27625.
- Martí-Bonmatí, L., Alberich-Bayarri, Á., Ladenstein, R. et al. PRIMAGE project: predictive in silico multiscale analytics to support childhood cancer personalised evaluation empowered by imaging biomarkers. *Eur Radiol Exp* 2020; 4, 22. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00150-9>
- Cerdá Alberich L, Sangüesa Nebot C, Alberich-Bayarri A, et al. A Confidence Habitats Methodology in MR Quantitative Diffusion for the Classification of Neuroblastic Tumors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3858. doi: 10.3390/cancers12123858.
- Cerdá-Alberich L, Veiga-Canuto D, Fernandez-Paton M, et al. Harnessing multimodal clinical predictive models for childhood tumors. *IEEE EMBS Special Topic Conference on Data Science and Engineering in Healthcare, Medicine and Biology, 2023:71-72*, doi: 10.1109/IEEE-CONF58974.2023.10405340.
- Borau C, Wertheim KY, Hervás-Raluy S, et al. A multiscale orchestrated computational framework to reveal emergent phenomena in neuroblastoma. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023;241:107742. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107742.

18. Veiga-Canuto D, Cerdà Alberich L, Fernández-Patón M, et al. Imaging biomarkers and radiomics in pediatric oncology: a view from the PRIMAGE (PRedictive In silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diaGnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers) project. *Pediatr Radiol*. 2023. doi: 10.1007/s00247-023-05770-y.
19. Veiga-Canuto D, Cerdà-Alberich L, Jiménez-Pastor A, et al. Independent Validation of a Deep Learning nnU-Net Tool for Neuroblastoma Detection and Segmentation in MR Images. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1622. doi: 10.3390/cancers15051622.
20. Martí-Bonmati L, Cerdà-Alberich L, Pérez-Girbés A, et al. Pancreatic cancer, radiomics and artificial intelligence. *Br J Radiol*. 2022;95(1137):20220072. doi: 10.1259/bjr.20220072.
21. Scapicchio C, Gabelloni M, Forte SM, et al. DICOM-MIABIS integration model for biobanks: a use case of the EU PRIMAGE project. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):20. doi: 10.1186/s41747-021-00214-4.
22. 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. doi: 10.1148/radiol.2021211027.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmati L. Inteligencia artificial en imagen médica. *An RANM*. 2024;141(02): 111–118. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev02

REVISIÓN

ESPECTRO DEL AUTISMO: CAMBIO DE PARADIGMA

AUTISM SPECTRUM: A PARADIGM SHIFT

Emilio Gómez de la Concha¹

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

Palabras clave:

Espectro autista;
Síndrome de Asperger;
Compensación autista;
Camuflaje social;
Coherencia central;
Neurodiversidad.

Keywords:

Autism spectrum;
Asperger's syndrome;
Autistic compensation;
Social camouflaging;
Central coherence;
Neurodiversity.

Resumen

El autismo es una diferencia en el neurodesarrollo que influye en cómo se experimenta el mundo y cómo se interacciona con los demás. Se considera una diferencia cuantitativa y gradual, un espectro que, en algunos casos, va a ocasionar un trastorno, el denominado Trastorno del Espectro Autista (TEA). El diagnóstico de TEA se hace por el comportamiento. La prevalencia estimada ha ido aumentando con el tiempo, pero el aumento de los diagnósticos se estima que se debe a la ampliación de los criterios y a un mejor conocimiento del proceso y no a un aumento real de la prevalencia. En la actualidad perdura un falso estereotipo que asocia autismo con discapacidad intelectual, pero esta es una comorbilidad que se presenta solo en una minoría de los pacientes. En muchos casos se produce una incompreensión, una falta de empatía de los demás hacia el autista que dificulta considerablemente su integración social y se añade a sus diferencias. Esto tiene el doble efecto de, por una parte, hacer que intenten compensar o camuflar sus diferencias de una forma más o menos consciente, para evitar la marginación, y por otra, sufran de problemas de estrés, ansiedad y frustración que les puede acabar produciendo en ocasiones baja calidad de vida e incluso trastornos mentales. Las nuevas ideas de la neurodiversidad tienden a mostrar esta nueva visión, este nuevo paradigma, de las personas autistas que deben ser percibidas como diferentes, con unas capacidades y fortalezas que la sociedad debe ser capaz de valorar y aprovechar. Una mayor comprensión y aceptación facilitaría su integración y disminuiría sus dificultades sociales, que muchas veces son causadas más por la incompreensión de la sociedad neurotípica que por sus diferencias en los mecanismos neuronales.

Abstract

Autism is a difference in neurodevelopment that influences how you experience the world and how you interact with others. It is considered a quantitative and gradual difference, a spectrum that, in some cases, will cause a disorder, the so-called Autism Spectrum Disorder (ASD). The diagnosis of ASD is made by behavior. The estimated prevalence has been increasing over time, but the increase in diagnoses is considered to be due to the broadening of criteria and a better understanding of the process rather than an actual increase in prevalence. Currently, there is a false stereotype that associates autism with intellectual disability, but this is a comorbidity that occurs only in a minority of patients. In many cases, there is a lack of understanding, a lack of empathy from others towards the autistic person, which considerably hinders their social integration and adds to their differences. This has the double effect of, on the one hand, making them try to compensate or camouflage their differences in a more or less conscious way, to avoid marginalization, and on the other hand, they suffer from problems of stress, anxiety and frustration that can sometimes end up producing a low quality of life and even mental disorders. The new ideas in neurodiversity tend to show this new vision, this new paradigm, of autistic people being perceived as different, with capacities and strengths that society should be able to value and take advantage of, thus facilitating their integration and making their social difficulties disappear, as they are often caused more by the incomprehension of the neurotypical society than by their differences in neuronal mechanisms.

Autor para la correspondencia

Emilio Gómez de la Concha

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: egomezdela2004@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El autismo puede definirse como un desarrollo neurológico diferente que va a perdurar de por vida y que se caracteriza por dificultades en la comunicación y las habilidades sociales y por comportamientos repetitivos e intereses restringidos, en temas muy específicos.

Fue inicialmente descrito por Leo Kanner en 1943 como un cuadro infantil muy severo asociado a discapacidad intelectual y del lenguaje. Entonces la prevalencia se consideraba que era de $<5/10.000$.

Así fue incluido en 1980 en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III) de la Asociación Americana de psiquiatría (APA). Desde entonces el concepto de autismo ha sufrido importantes modificaciones. En la actualidad, en el DSM-5-TR (2022), el autismo es denominado Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la discapacidad intelectual se considera como una comorbilidad que se presenta solo en una minoría de los pacientes. La prevalencia estimada ha ido aumentando con el tiempo y en los Estados Unidos por ejemplo los CDC la cifraba ya en alrededor de 0,5 % en el año 2000, y en 2,8% en los últimos datos publicados que corresponden a 2020 (1). Sin embargo, se considera que la prevalencia real ha permanecido estable y que el aumento de los diagnósticos se debe a la ampliación de los criterios, a un mejor conocimiento del proceso por parte de los profesionales médicos y de la población en general, a una mayor concienciación pública y a una búsqueda activa de casos en la infancia para hacer que se puedan beneficiar de las ayudas que en la actualidad otorgan los gobiernos a los que alcanzan el diagnóstico (2).

El autismo se caracteriza por diferencias en el neurodesarrollo, pero al no conocerse todavía exactamente los mecanismos neuronales responsables y no existir tampoco marcadores biológicos objetivos que permitan confirmarlo, el diagnóstico hay que hacerlo estudiando el comportamiento. Pero el comportamiento no es una consecuencia automática directa de los mecanismos neuronales, si no que influyen en él muchos otros parámetros como pueden ser la educación, las normas sociales, la capacidad intelectual, el ambiente, la necesidad de pertenencia a un grupo social etc.

EVOLUCIÓN EN EL CONCEPTO DE AUTISMO

Ya en 1944 Hans Asperger, en Viena, describió un cuadro parecido al descrito por Kanner en USA, que denominó psicopatía autista, pero en el que ya englobaba casos sin retraso mental y con lenguaje fluido. Observó que era frecuente en familiares, que cubría un espectro amplio y que persistía en la edad adulta. Sin embargo, estos estudios, que publicó en alemán bajo el nazismo, no fueron traducidos ni divulgados y permanecieron en el olvido (2).

En los años setenta del siglo pasado, Lorna Wing, psiquiatra inglesa en Londres, que tenía una hija con autismo profundo, se dedicó al estudio de esta enfermedad. Encontró muchos casos que, con rasgos similares a los de su hija, no tenían déficit cognitivo y no cumplían por tanto los criterios diagnósticos del autismo infantil descrito por Kanner. Habiendo leído los trabajos de Asperger, comprendió dos datos fundamentales: que el autismo es un continuo y que abarca un espectro muy amplio, desde casos con gran deterioro clínico a casos mucho menos sintomáticos o asintomáticos. En un trabajo seminal, publicado en 1981, describió entonces un nuevo síndrome, que denominó Síndrome de Asperger. Estableció para él unos criterios diagnósticos menos estrictos, que han venido siendo conocidos como “triada de Wing” (3). A partir de entonces muchos casos con rasgos autistas y sin déficit cognitivo comenzaron a ser diagnosticados como Síndrome de Asperger.

Posteriormente, en los últimos veinte años, numerosos estudios genéticos han venido a demostrar una fuerte heredabilidad compartida entre los diferentes tipos de autismo. Eso hizo que en la revisión del DSM (DSM-5) en 2013, todos fueran englobados en un solo apartado denominado Trastorno del Espectro Autista (TEA). Además, se describió una alta prevalencia en familiares, apareciendo en una misma familia casos con características y niveles de gravedad muy diferentes, con niveles cognitivos que van desde la discapacidad intelectual hasta la alta capacidad.

GENÉTICA

La genética es muy heterogénea, con muchos tipos diferentes de variantes que pueden ser encuadradas en dos grupos (4). Por un lado, cientos de alelos de riesgo comunes, cada uno con un efecto cuantitativo muy pequeño, como en otros rasgos complejos, y que están presentes también en la población general. Por otro lado, unas variantes raras con ganancia o pérdida de material genético que pueden ser espontáneas (*de novo*) o heredadas y que tienen un efecto mucho mayor. Estas últimas están asociadas a un autismo con mayor disfunción cognitiva y actúan en el contexto de una carga genética de variantes comunes (5) y, cuando aparecen en sujetos sin autismo, también tienen una asociación negativa con la cognición.

Las variantes comunes son puntuales (SNPs o SNVs), están altamente preservadas en la población, y solo se manifiestan cuando se expresan en dosis altas o cuando se suman a otros factores genéticos o ambientales. Se asocian en general a un autismo con una inteligencia normal o superior al promedio (5). También se ha observado en estos últimos años que estas variantes, en sujetos no autistas, también

presentan una asociación positiva a una mejor capacidad cognitiva (6-8).

Así pues, los rasgos autistas se presentan en una distribución continua y los dos tipos de asociaciones genéticas aparecen en los dos extremos de gravedad: las mutaciones raras asociadas a un autismo más grave y con discapacidad intelectual y los alelos comunes asociados a un autismo con menos síntomas y una capacidad intelectual normal o superior al promedio.

La herencia del autismo sigue por tanto un modelo de umbral, en el que el Trastorno del Espectro Autista se alcanza a través de diferentes combinaciones de variantes genéticas.

ESPECTRO AUTISTA

El autismo es una diferencia cuantitativa y gradual (2,6) que, en algunos casos, va a ocasionar un trastorno (TEA) que está incluido en el DSM de la APA y en el CIE.

Dado que no existe ningún marcador biológico objetivo, los criterios que establece el DSM-5 para el diagnóstico de TEA dependen del comportamiento y abarcan dos áreas: 1) deficiencias en la comunicación y la interacción social y 2) comportamiento rígido, repetitivo con intereses restringidos. Además, se especifica que, para alcanzar el diagnóstico, los síntomas deben causar un deterioro clínico significativo en áreas importantes (sociales, ocupacionales etc.). Y puede cursar con o sin discapacidad intelectual acompañante (9).

Este umbral para el diagnóstico de TEA tiene como objetivo el detectar la necesidad de apoyos. Por eso se requiere la presencia de un deterioro clínico significativo. Pero el autismo es un espectro que abarca mucho más que el Trastorno del Espectro Autista. Es un continuo y por debajo de ese umbral del TEA, en la población general, también existe una variabilidad significativa en la capacidad de interacción y de comunicación social y en los comportamientos e intereses más o menos variados (2,6). Y también, como en el TEA, en la población general, estos rasgos autistas son hereditarios y los factores de susceptibilidad genética se comparten con los individuos con diagnóstico de TEA. Cabe esperar que pronto, gracias a los nuevos avances en secuenciación de próxima generación, puedan llegar a evaluarse mediante una puntuación poligénica (10).

La presencia de rasgos autistas es pues un continuo en toda la población. Para las personas que no cumplen los criterios diagnósticos para el TEA, pero si presentan algún comportamiento autista, se han acuñado diversos términos como fenotipo ampliado del autismo, personalidad autista, autismo subumbral, etc. (2,6). Este comportamiento más semejante al del resto de la población, se podría atribuir a que tienen una menor suscep-

tibilidad genética y que por tanto su fenotipo es menos acentuado. Sin embargo, se ha comprobado que no siempre es así y que, personas con rasgos autistas semejantes, pueden tener comportamientos muy diferentes. Esto depende de su capacidad para enmascarar este comportamiento, lo que a su vez depende mucho de su capacidad intelectual (11). Las personas autistas con déficit intelectual muestran comportamientos autistas muy claros, con una sintomatología muy evidente, mientras que aquellos con mayor inteligencia tienden a compensarlos, a que pasen desapercibidos (6). Por esa razón estos no son detectados y no suelen ser diagnosticados. Ese diferente comportamiento, en una condición que se diagnostica precisamente atendiendo al comportamiento de la persona, es lo que ha hecho que el concepto y la prevalencia estimada hayan ido variando tanto a través del tiempo.

En el autismo se pueden diferenciar tres grupos: una minoría con déficit intelectual y graves trastornos en el lenguaje que fueron los primeros en detectarse hace ochenta años y constituyen el estereotipo de lo que muchos todavía consideran que es el autismo. Un segundo grupo sin déficit intelectual, pero con un comportamiento claramente autista, que fueron descritos por Lorna Wing y englobados en lo que denominó Síndrome de Asperger y que hoy se diagnostican como TEA tipo 1. Y un tercer grupo, que en su gran mayoría pasa desapercibido por no presentar un comportamiento autista (6). En este grupo estarían las personas que, siendo en todo semejantes al resto de los autistas por sus características, como la forma de procesar la información y por sus preferencias, tienen sin embargo un comportamiento social aparentemente similar al del resto de la población (los neurotípicos). A ellos no se les suele sospechar su autismo y pasan desapercibidos. Solo son detectados aquellos a los que se les hace un estudio detallado por algún motivo, como el ser familiares de personas diagnosticadas de TEA (padres, hermanos etc.) o personas con algún tipo de trastorno mental (ansiedad, depresión etc.). Por lo general estas personas son, entre los autistas, los que tienen mayor capacidad intelectual, lo que les facilita ocultar, compensar su autismo. Hay en ellos una discrepancia entre la presentación interna y las manifestaciones conductuales externas. Estas personas que tienen una alta capacidad cognitiva junto con rasgos autistas presentan con frecuencia una mezcla de altas habilidades especiales y fragilidades (12,13).

COMPENSACIÓN AUTISTA (ENMASCARAMIENTO Y CAMUFLAJE)

Antes se pensaba que los autistas no sabían socializar y además no querían, no les interesaba (2,14). Pero eso, hoy se sabe que no es cierto. El ser humano por naturaleza es sociable. A lo largo de la evolución, aquel que no se integraba en un grupo no podía defenderse ni conseguir alimento y no sobrevivía. Y

eso ha hecho que el ser humano tenga en sus genes una fuerte necesidad de pertenencia, de formar parte de un grupo, igual que tiene instinto de supervivencia o de reproducción. Es una necesidad doble, por un lado, práctica, los humanos necesitamos de los demás para todo, y también afectiva, necesitamos que nos comprendan, que nos valoren, que nos aprecien, que nos acepten.

Pero el autismo dificulta interactuar con los demás de la forma en la que habitualmente se hace en nuestra sociedad, lo que complica la vida práctica y afectiva. No es que el autista no quiera socializar, si no que le resulta difícil, y al fracasar repetidamente puede acabar por dejar de intentarlo. El autista sí que necesita relacionarse socialmente con los demás, necesita de esa interacción y necesita compartir y ser comprendido, aceptado y querido. Pero la interacción que él necesita es diferente. Por un lado, tiene dificultades en la interacción social y por otro sus intereses y sus preferencias son diferentes, más restringidos, muy específicos (15).

Hasta hace poco se pensaba que solo algunos autistas (especialmente mujeres) hacían un esfuerzo consciente por compensar sus comportamientos autistas para adaptarse a los demás, para ser aceptados por los demás. Hoy se ha comprobado que esa compensación (o camuflaje social, enmascaramiento...) es algo que, de forma más o menos consciente, intentan casi todos los autistas desde pequeños. No es una elección, es una necesidad. Es una estrategia de protección (16). Por un lado, ocultan o inhiben el comportamiento que les diferencia de los demás y por otro lo compensan adoptando o imitando los comportamientos de los otros. También evitan las situaciones sociales que les puedan resultar más difíciles, seleccionan los entornos donde se encuentran más a gusto, o planifican previamente su comportamiento para pasar más desapercibidos (16-19).

Y el conseguirlo más o menos, depende no solo de la intensidad de los rasgos autistas, sino también de la capacidad intelectual de cada uno (6). Así pues, aquellos con mayor capacidad intelectual lo consiguen mejor y su comportamiento no les delata, y a aquellos con menos capacidad intelectual, incluso aunque esté en rangos normales, su comportamiento les delata y permite que acaben siendo diagnosticados de TEA (11,17).

Los rasgos autistas pueden valorarse mediante el estudio riguroso de las preferencias y los rasgos conductuales internos. Estos pueden ser evaluados mediante el repaso de la historia personal y por diversos tests realizados por especialistas (20,21).

En los últimos años se está comprobando que los autistas experimentan el camuflaje, de una forma consciente o inconsciente, mucho más como una obligación que como una elección (19). Es una respuesta a la estigmatización, un mecanismo de protección, ya que lo necesitan para ser aceptados por los demás. Esperan así conseguir y mantener su trabajo, para tener amigos, pareja, e incluso para sus relaciones familiares. Con ello evitan que otros

vean sus dificultades sociales y por lo tanto evitan la marginación, el acoso escolar, el aislamiento y el posible estigma social que pesa sobre los trastornos mentales.

CONSECUENCIAS DE LA COMPENSACIÓN AUTISTA

Hasta ahora hemos mencionado las consecuencias positivas de la compensación autista, que son las que motivan su aparición de una forma más o menos consciente. Pero en la mayoría de los casos esos mecanismos, que nacen de la necesidad de evitar la exclusión social, pueden acarrear efectos negativos importantes. La persona autista logra ocultar su comportamiento autista a costa de una atención y un esfuerzo constante, que le produce ansiedad, estrés y agotamiento (11, 17-19). También se produce una brecha entre la apariencia y la realidad interna que genera frustración y problemas psicológicos (16).

Cuanto mayor sea el deseo de interacción social y la capacidad cognitiva para compensar los rasgos autistas, mayor será el riesgo de acabar padeciendo una desregulación emocional y algún tipo de trastorno mental (22,23). En un estudio se observó que el 79% de los autistas han sufrido algún trastorno psiquiátrico alguna vez en su vida siendo los más frecuentes los trastornos del estado de ánimo (57%) y los trastornos de ansiedad (54%) que a menudo coexisten (24). En muchos casos los adultos autistas son diagnosticados por sus condiciones psiquiátricas secundarias como "depresión atípica", "psicosis atípica", "TOC atípico", "trastorno combinado de personalidad", etc. antes de que se sospeche su autismo (16,22,24,25). Por eso se recomienda que, en personas con estos diagnósticos, se realice un anamnesis minuciosa enfocada a los síntomas del autismo para evaluar la posibilidad de que este sea el "trastorno básico" que dé lugar al resto (22).

Una de las consecuencias negativas de la compensación en los autistas es que puede hacer que pasen desapercibidos y por lo tanto eviten el diagnóstico y las ayudas y apoyos que eso puede suponer (6). En un estudio de 430 adultos que en una primera visita fueron diagnosticados de depresión se observó que el 16% eran autistas que habían pasado inadvertidos hasta entonces. Su autismo se caracterizaba por una mayor capacidad cognitiva y menor deterioro social que el de los TEA que no padecían depresión. Esto dificultaba su detección y había hecho que pasara desapercibido, enmascarado por una sintomatología depresiva que era prominente (23).

Esa depresión, que aparece en los autistas con mucho mayor frecuencia que en la población general, presenta además determinadas características, que hace que se pueda sospechar que es reactiva, secundaria a una condición autista. Entre estas características destacan las siguientes: a) comienzo a una edad menor de 32 años, b) experien-

cias de acoso escolar, c) conductas relacionadas con el suicidio, d) Fricción interpersonal en el trabajo/escuela, y e) experiencias de tipo psicótico (23).

En un estudio realizado en Inglaterra se ha calculado que el infradiagnóstico del autismo en la población inglesa hace que existan entre 150.000 y 500.000 personas de 20 a 49 años y entre 250.000 y 600.000 personas de más de 50 años con TEA no diagnosticados (26). Al no estar diagnosticados, les falta comprensión y apoyo. No es solo cuestión de la atención por parte de especialistas y de la asignación de recursos, es también una mayor comprensión y aceptación por parte de la sociedad para disminuir el estrés, la ansiedad y la frustración con la que viven y la aparición como consecuencia de ello de comorbilidades (18,19).

CARACTERÍSTICAS DEL AUTISMO

Las diferencias en el desarrollo neurológico del autismo hacen que la mente autista tenga dificultades en la interacción social en un mundo en el que predominan las personas neurotípicas. Estas dificultades son bien conocidas y son las que preferentemente se utilizan para establecer el diagnóstico. Sin embargo, las diferencias presentes en las mentes autistas suponen no solo unas dificultades, si no también ventajas o fortalezas en otras situaciones, pero estas son poco reconocidas (7,14). Las dificultades son más evidentes y les hace aparecer ante los demás como más torpes intelectualmente (27).

Como ejemplo podemos detallar algunas como la coherencia central débil o la falta de empatía, que son muy importantes y además muy transversales en el autismo. La primera es una incapacidad para priorizar una impresión general (7, 8,15). El autista procesa la información centrándose en los detalles, con dificultad para ver el contexto. Esto puede hacer que en un primer momento descuide fragmentos muy importantes de la información. Para llegar a tener una impresión general necesita más tiempo pues tiene una menor velocidad y flexibilidad en el procesamiento de la información. A cambio tiene una mayor intensidad y profundidad. Tiene una gran capacidad para el análisis lento, secuencial, pero no es capaz de analizar simultáneamente, en paralelo. Por eso los cambios bruscos le generan ansiedad. Necesita predictibilidad, rutinas, horarios preestablecidos (8).

Todo ello hace que tenga dificultades en la interacción social, pues ahí se acumulan simultáneamente muchas variables: el lenguaje, la entonación, el lenguaje no verbal, los dobles sentidos, la mirada, el contexto, varias personas, el preparar la respuesta, evaluar el posible feedback a su respuesta etc (8). Por el contrario, ve facilitado el análisis sistemático, pormenorizado, detallado de ideas, patrones, objetos, lenguaje escrito, pantallas de ordenador... de toda la información estática en la que no se modifique el contexto, en cualquier campo (7).

Su preocupación casi obsesiva por áreas específicas de interés le hace tener mayor motivación, mayor concentración, y le facilita la investigación profunda. Su menor relación con otras personas, su mayor independencia le hace ser más creativo, con un enfoque y un procesamiento de la información más personal. Sus respuestas a las preguntas son más deliberativas, menos intuitivas (7). Son personas muy perfeccionistas, que encuentran placer en la repetición, lo que hace que para ellos el aprendizaje y la práctica sean gratificantes y no aburridos (14). Suelen ser muy tenaces. Tienen una alta capacidad para la sistematización, para el análisis y el reconocimiento de reglas y patrones. Por eso en muchas ocasiones son muy buenos para las profesiones técnicas (ingeniería, matemáticas, física, informática, para las ciencias y para la música y las artes (7,15).

También es muy señalada la presunta falta de empatía de los autistas. Les resulta muy difícil comprender el pensamiento, las intenciones y la forma de actuar de los demás. Al decir los demás, lógicamente, son los no autistas, los neurotípicos. Esta es también una característica que les hace aparecer más torpes intelectualmente y abunda en el falso estereotipo que asocia necesariamente al autismo con la discapacidad intelectual (28). Estudios más recientes han mostrado, sin embargo, que la misma incapacidad existe en referencia a los neurotípicos para con los autistas. Los no autistas son incapaces de comprender el pensamiento, las intenciones y la forma de actuar de los autistas y no por ello se presupone que tienen una discapacidad cognitiva (28). Es lo que se conoce como el problema de la doble empatía (29). Esto es argumentado por los defensores de la neurodiversidad para defender que el autismo no es más que una variabilidad, una neurodivergencia, que no presupone superioridad o inferioridad con respecto a los neurotípicos (27, 30).

CONCLUSIONES

El autismo es una diferencia en el neurodesarrollo que influye en cómo se experimenta el mundo y cómo se interacciona con los demás. Abarca un amplio espectro que va desde una condición médica que da lugar a discapacidad a una diferencia en el neurodesarrollo que es un ejemplo de la diversidad humana. Al analizarlo desde el punto de vista de las personas neurotípicas, las diferencias se han percibido habitualmente como un trastorno, una discapacidad. Es cierto que en un determinado número de casos se asocia a diversas patologías, especialmente a una menor capacidad cognitiva, lo que les hace tributarios de diagnóstico y de ayudas específicas para su integración en la sociedad. Pero también puede asociarse a una capacidad intelectual normal o por encima de la media. En estos casos se produce una incomprensión, una falta de empatía de los demás hacia el autista que dificulta considerablemente su integración social y se añade a sus diferencias. Esto tiene el doble efecto de, por una parte, hacer que intenten compensar o camuflar sus

diferencias de una forma más o menos consciente, para evitar la marginación, y por otra, sufren de problemas de estrés, ansiedad y frustración que les puede acabar produciendo en ocasiones baja calidad de vida e incluso trastornos mentales (31).

Las nuevas ideas de la neurodiversidad tienden a mostrar esta nueva visión, este nuevo paradigma, de las personas autistas que deben ser percibidas como diferentes, con unas capacidades y fortalezas que la sociedad debe ser capaz de valorar y aprovechar, facilitando así su integración y haciendo desaparecer sus dificultades sociales, que muchas veces son causadas más por la incomprensión de la sociedad neurotípica que por sus diferencias en los mecanismos neuronales (2,27,30).

Las intervenciones, el manejo, ha de ir encaminado a mejorar la adaptación y el bienestar de los autistas. En una importante revisión reciente se establecen y se describen tres objetivos fundamentales: 1) maximizar el potencial del individuo; 2) minimizar las barreras; y 3) optimizar el ajuste persona-entorno (32). Además, es fundamental una mejor comprensión del autismo por la sociedad que ayude a reducir el estigma y que permita crear entornos amigables para ellos (33).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023; 72: 1-14.
2. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward - changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020 ;61 :218-232.
3. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med.* 1981 ;11 :115-129.
4. Rolland T, Cliquet F, Anney RJL, et al. Phenotypic effects of genetic variants associated with autism. *Nat Med.* 2023 ;29 :1671-1680.
5. Chaste P, Roeder K, Devlin B. The Yin and Yang of Autism Genetics: How Rare De Novo and Common Variations Affect Liability. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017; 18:167-187.
6. Sarovic D. A Unifying Theory for Autism: The Pathogenetic Triad as a Theoretical Framework. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 767075.
7. Crespi BJ. Autism As a Disorder of High Intelligence. *Front Neurosci.* 2016; 10: 300.
8. Loth E, Gómez JC, Happé F. Event schemas in autism spectrum disorders: the role of theory of mind and weak central coherence. *J Autism Dev Disord.* 2008; 38: 449-463.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
10. Toma C. Genetic Variation across Phenotypic Severity of Autism. *Trends Genet.* 2020; 36: 228-231.
11. Livingston LA, Shah P, Happé F. Compensatory strategies below the behavioural surface in autism: a qualitative study. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6: 766-777.
12. Dell'Osso L, Luche RD, Gesi C, Moroni I, Carmassi C, Maj M. From Asperger's Autistischen Psychopathen to DSM-5 Autism Spectrum Disorder and Beyond: A Subthreshold Autism Spectrum Model. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2016; 12: 120-131.
13. Dell'Osso L, Lorenzi P, Carpita B. Autistic Traits and Illness Trajectories. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2019; 15: 94-98.
14. Woods SEO, Estes A. Toward a more comprehensive autism assessment: the survey of autistic strengths, skills, and interests. *Front Psychiatry.* 2023;14: 1264516.
15. Happé F. Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends Cogn Sci.* 1999; 3: 216-222.
16. Cage E, Troxell-Whitman Z. Understanding the Reasons, Contexts and Costs of Camouflaging for Autistic Adults. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49 :1899-1911.
17. Livingston LA, Happé F. Conceptualising compensation in neurodevelopmental disorders: Reflections from autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 80: 729-742.
18. Hull L, Petrides KV, Allison C, et al. "Putting on My Best Normal": Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47 :2519-2534.
19. Mandy W. Social camouflaging in autism: Is it time to lose the mask? *Autism.* 2019; 23: 1879-1881.
20. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians [published correction appears in *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 603]. *J Autism Dev Disord.* 2001; 31: 5-17.
21. Hus V, Gotham K, Lord C. Standardizing ADOS domain scores: separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviors. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44: 2400-12.
22. Tebartz van Elst L, Pick M, Biscaldi M, Fangmeier T, Riedel A. High-functioning autism spectrum disorder as a basic disorder in adult psychiatry and psychotherapy: psychopathological presentation, clinical relevance and therapeutic concepts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263 Suppl 2: S189-S196.
23. Takara K, Kondo T. Autism spectrum disorder among first-visit depressed adult patients: diagnostic clues from backgrounds and past history. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36: 737-42.
24. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric Co-occu-

- ring Symptoms and Disorders in Young, Middle-Aged, and Older Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46: 1916-1930.
25. Lai MC, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6: 819-829.
 26. O'Nions E, Petersen I, Buckman JEJ, et al. Autism in England: assessing underdiagnosis in a population-based cohort study of prospectively collected primary care data. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 29: 100626.
 27. Masataka N. Implications of the idea of neurodiversity for understanding the origins of developmental disorders. *Phys Life Rev.* 2017; 20: 85-108.
 28. Mitchell P, Sheppard E, Cassidy S. Autism and the double empathy problem: Implications for development and mental health. *Br J Dev Psychol.* 2021; 39: 1-18.
 29. Milton, D. On the ontological status of autism: the 'double empathy problem'. *Disability & Society.* 2012; 27: 883-887.
 30. Pellicano E, den Houting J. Annual Research Review: Shifting from 'normal science' to neurodiversity in autism science. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022; 63: 381-396.
 31. Hume R, Burgess H. "I'm Human After All": Autism, Trauma, and Affective Empathy. *Autism Adulthood.* 2021; 3: 221-229.
 32. Lai MC, Anagnostou E, Wiznitzer M, Allison C, Baron-Cohen S. Evidence-based support for autistic people across the lifespan: maximising potential, minimising barriers, and optimising the person-environment fit. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 434-451.
 33. Lai MC, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2: 1013-27.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez de la Concha E. Espectro del autismo: cambio de paradigma. An RANM. 2024;141(02): 119-125. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev03

THE IMPACT OF MIGRATION ON FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS CLINICAL PRESENTATION AT BASELINE

EL IMPACTO DE LA MIGRACIÓN EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA BASAL DE LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Aitana López Ortega¹; Marta Rapado-Castro^{2,3}; Celso Arango^{2,3}

1. Student at the Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid.

2. Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology (Psychiatry Area). School of Medicine - Universidad Complutense de Madrid.

3. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM. Madrid, Spain.

Palabras clave:

Migración;
Presentación clínica;
Primeros episodios
psicóticos;
Síntomas negativos.

Keywords:

Migration;
Clinical presentation;
First-episode psychosis;
Negative symptoms.

Abstract

Objectives: Our primary objective was to examine the clinical presentation and explore differences between migrant and native individuals with first-episode psychosis at baseline. A secondary objective was to explore specific factors contributing to the observed clinical manifestations in first-generation migrant individuals with first-episode psychosis, such as childhood adversities, sex, age, and age at migration.

Methods: A naturalistic, observational, prospective, and case-control study was conducted. Statistical analyses included chi-squared tests for categorical variables, t-tests for continuous variables, ANOVA tests for comparisons between multiple groups, and multivariate generalized linear models to explore factors associated with clinical presentation in first-generation migrants. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: Out of the sample of 363 subjects, 114 were first-generation migrants and 249 were native-born patients. In terms of clinical presentation, first-generation migrants had significantly higher scores on the PANSS Negative subscale compared to natives ($p < 0.01$). Further analysis showed that this difference was driven by higher average scores in first-generation migrants compared to non-migrants ($p < 0.027$). First-generation migrants exhibited higher levels of childhood adversity compared to non-migrants. Multivariate analysis revealed that sex was a significant predictor of PANSS Negative scores in first-generation migrants, with men having higher scores than women.

Conclusion: In our study, first-generation migrants, particularly men, showed more severe negative symptoms compared to natives. These findings support that the migratory condition should be considered when assessing subjects with first-episode psychosis, as this will help to characterise the pathology precisely and provide personalized clinical treatments.

Resumen

Objetivos: El primer objetivo fue examinar la presentación clínica y analizar las diferencias entre migrantes y nativos en la visita basal. El segundo objetivo fue explorar factores específicos que pudieran contribuir en la presentación clínica de los migrantes de primera generación con primeros episodios psicóticos, como las adversidades infantiles, el sexo, la edad y la edad de migración.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio naturalista, observacional, prospectivo, de casos y controles. Los análisis estadísticos incluyeron pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas, pruebas de T-Student para variables continuas, pruebas de ANOVA para comparaciones entre múltiples grupos y un modelo lineal generalizado para explorar los factores asociados con la presentación clínica en migrantes de primera generación. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con $p < 0.05$.

Resultados: De la muestra de 363 sujetos, 114 eran migrantes de primera generación y 249 eran nativos. Los migrantes de primera generación obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en la subescala Negativa del PANSS en comparación

Autor para la correspondencia

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

con los nativos ($p < 0.01$). Un análisis adicional mostró que esta diferencia se debía a puntajes promedio más altos en migrantes de primera generación en comparación con no migrantes ($p < 0.027$). Los migrantes de primera generación reportaron niveles más altos de adversidad infantil en comparación con los no migrantes. El análisis multivariado reveló que el sexo sería un predictor significativo de los puntajes negativos del PANSS en migrantes de primera generación, teniendo los hombres puntajes más altos que las mujeres.

Conclusiones: Los migrantes de primera generación, particularmente los hombres, presentaron mayor severidad de síntomas negativos en comparación con los nativos. Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar el estatus migratorio al evaluar a los sujetos con primeros episodios psicóticos, ya que esto ayudará a una caracterización más precisa de la patología y la implementación de tratamientos clínicos personalizados.

INTRODUCTION

Migration has become a global phenomenon involving 281 million migrants, 3.60% of the world's population in 2020 (1). In the community of Madrid, INE statistics revealed that 14% of the population in 2022 were immigrants. With the increasing number of migrant individuals, the need to understand its implications, particularly on the development of major mental health conditions such as psychosis, has become apparent.

Psychosis refers to a wide range of psychological symptoms that lead to a loss of contact with reality. It is estimated that between 1.5 and 3.5 per cent of the world population will meet the diagnostic criteria for a psychotic disorder in their lifetime (2). There is consistent evidence that stress related to major life events such as migration is a risk factor for psychosis (3,4). A recent meta-analysis revealed that first- and second-generation migrants from outside Europe have a higher risk (3-6%) of developing psychosis compared to Europeans (1-2%) (5). The underlying causes of the increased risk for psychosis between migrants have been explored in previous studies. Proposed explanatory hypotheses include the intertwin of a number of epidemiological, psychological, biological and social factors (3,6,7). A multinational European study has shown that social disadvantages and adversities during the migration experience are associated with an increased risk of psychosis in first-generation migrants (8). In addition, traumatic experiences are also a risk factor for psychosis, and migrants have been found to report a greater exposure to cumulative trauma (7) than general population.

In terms of clinical presentation, studies have also explored the influence of ethnicity and migration. Concerning ethnic differences, a Cambridge study found evidence that individuals of Black and North African ethnicity experienced more positive symptoms than those of White ethnicity (9). Consistent with this, a study conducted in the Netherlands revealed that first- and second-generation immigrants from Morocco exhibited higher symptom scores, on

both positive and negative symptoms, compared to native Dutch individuals (10). However, findings are heterogeneous. A recent Canadian study found no difference in the prevalence of positive and negative symptoms between migrants and non-migrants (11). This is similar to some previous studies, that found no differences in clinical scales between groups (12,13).

Moreover, in addition to identifying migrants' risk of developing psychosis, it is important to assess their outcomes and how they differ from non-migrants. Symptomatic outcomes for people who develop first-episode psychosis (FEP) are highly variable, about half of individuals achieve complete remission of symptoms and no further episodes, while others have a more persistent, refractory course (14). Several factors have been associated with the course of FEP, some of these include cannabis use, biological, social and ethnic factors (15). It is thus reasonable to assume that some of these and other related factors, may be expressed differently in migrants. For instance, according to a recent systematic review, immigrants with first-episode psychosis are more likely to achieve remission and often have higher rates of involuntary admission (16). It is acknowledged that clinical management and prognosis of psychosis is influenced by clinical presentation. Therefore, exploring whether migration experience influences clinical presentation may contribute to a greater understanding and improvement of the experience lived by these minority groups.

We hypothesised that migration experience would have an impact on the clinical expression at the time of presentation in first episode psychosis (FEP), resulting in greater severity of symptoms in migrants. Consequently, the primary aim of the current study was to examine the clinical presentation and to explore the differences between migrant and non-migrant individuals with FEP at baseline. A secondary objective was to explore specific factors that might be contributing to the observed clinical manifestations in the subgroup of migrant individuals with FEP, that has been previously associated to clinical presentation or migration status such as the presence of childhood adversities, sex, age, and the age at migration.

METHODS

a. Study design

This is a naturalistic, observational, prospective, case-control first episode of psychosis study. Data was gathered from a regional consortia for the study of “Environment and Genes interaction in Schizophrenia – Community of Madrid research group (AGES-CM)”, a multicentric study that involves seven University Hospitals in Madrid, Spain (i.e. La Paz University General Hospital, Gregorio Marañón University General Hospital, 12 de Octubre University General Hospital, La Princesa University Hospital, Ramón y Cajal University Hospital, San Carlos University General Hospital and Fundación Jimenez Díaz). Recruitment started in 2014 and it is still ongoing. Subjects admitted for a first-episode psychosis, first degree relatives and matched controls were recruited in each of the participating hospitals and associated community centres. Only first-episode participants recruited from 2013 to 2023 were included for this study purpose. The study was approved by the correspondent ethical committees at each clinical centre. Methods were designed and assessments were conducted according to the Declaration of Helsinki principles, international and national guidelines. All participants and/or their legal guardians gave written informed consent before participation.

b. Participants

From February 2013 to July 2023, 417 participants with FEP were recruited for the AGES-CM study. A total of 363 subjects out of this sample had completed the variables of interest (e.g. migrant status, sex, ethnicity, PANSS Negative) and were thus selected for the current study. FEP participants were selected according to the following inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were: 1) age between 7 and 40 years at the time of the baseline initial assessment; 2) persistence of positive psychotic symptoms for less than 24 months in the context of a FEP according to DSM-IV criteria. Individuals with the following criteria were excluded: 1) concurrent diagnosis of another Axis I mental disorder, other than substance abuse or dependence; 2) intellectual disability if functioning was impaired before the onset of the disorder; 3) history of neurodevelopmental disorder or traumatic head injury with loss of consciousness; 4) pregnancy.

c. Sociodemographic and migrant status

Sociodemographic data including age, sex, ethnicity, and socioeconomic status was collected at the baseline clinical interview (i.e. study entrance). Ethnicity was divided into 3 groups for descriptive purposes only: Caucasian, Hispanic and Others. The parental socioeconomic status (SES) was evaluated using the Hollingshead's Index of Social Position (17). The scale is comprised of five levels (Class I = highest level, Class V =

lowest level), reflecting both occupational status and educational achievement. The original SES was re-coded into one categorical variable with 3 groups: low (classes V and IV), middle (class III) and high (classes II and I). For migration status, personal migration was considered, subdividing the sample into two groups (yes=first generation migrants, no=natives). In addition, based on parental migration experience, they were divided into 3 groups (1st generation migrants, 2nd generation migrants and non-migrants). First-generation migrants (1st G migrants) were defined as individuals born in a foreign country. Second-generation migrants (2nd G migrants) were identified as individuals born in Spain with at least one parent who was a first-generation migrant. Individuals not complying with those definitions were considered as non-migrants.

d. Clinical assessment

Clinical evaluation was performed by trained psychiatrists in the use of the correspondent clinical instruments with inter-rater reliability of at least 80% using the interclass correlation coefficient. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (18) was used to assess the severity of symptoms in a 7 point Likert-scale; ranking levels of psychopathology in increasing order from 1= “absent” to 7= “extreme”. The Positive, Negative, and General Psychopathology dimensions were computed, then the total score was calculated for each of the subscales. The PANSS scale demonstrated highly satisfactory internal consistency in our sample, with Cronbach's alpha coefficients for each dimension as follows: 0.81 for the Positive Scale, 0.86 for the Negative Scale, and 0.85 for the General Scale.

To assess the severity of depression, The Hamilton Depression Rating Scale (19) was used. It contains 21 items, rated on a 3- or 5-point Likert-scale. Total score was computed. The internal consistency, measured by Cronbach's alpha, was 0.82 for the total scale.

The Young Mania Rating Scale (20) was used to assess the severity of manic symptoms. It is based on 11 items rated on a 5-point Likert-scale. A total score was calculated. In our sample the scale's internal consistency was $\alpha = 0.76$.

e. Childhood adversity and bullying

Childhood adversity that occurred before the age of 17 was collected using an adapted version of the Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q)(21). Participants completed a retrospective self-report questionnaire. The current study focused on nine forms of childhood adversity: (i) physical abuse inflicted by one or both parental figures; (ii) sexual abuse perpetrated by a person ≥ 5 years older; (iii) death of one or both biological parents; (iv) emotional abuse by parental figures; (v) neglect; (vi) separation from one or both parent-figures for ≥ 6 months; (vii) household poverty, (viii) parental

discord; (ix) expelled or suspended from school and/or high-school. Each item was dichotomised using the most conservative published cut-off points (21). A “total adversity” variable (range 0-9) was calculated with the dichotomised item scores. It was recoded on a categorical variable of 0 (none), 1 (one or two adverse experiences), 2 (multiple adverse experiences).

For bullying, the participants were asked if they had experienced any type of bullying before the age of 17 (having been verbally abused or made fun of; having been ignored, excluded, or left out on purpose; having been hit, kicked, shoved, or locked in a room; or any other type of bullying). For the analyses, a categorical variable with three groups 0 (never), 1 (occasionally), 2 (frequently) was recoded.

f. Statistical analyses

Analyses were performed using SPSS v25.0. Data normality distribution was explored using Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are described by mean, median, and standard deviation. Chi-squared tests χ^2 frequency analyses were employed to describe the differences in categorical variables and T-tests were used to test differences in continuous variables for descriptive analyses.

First, exploratory analyses were made to examine the differences in clinical presentation (i.e. severity of symptoms) between first generation migrants and those considered as “natives” (non-migrants and 2nd generation migrants) using T-test.

Further analyses explored the differences between the 3 migration groups (non-migrants, 1st generation migrants and 2nd generation migrants), using analyses of variance ANOVA tests. Levene's test was conducted to assess the homogeneity of variances, guiding the selection of the correspondent post-hoc tests. Post-hoc analyses were then used to identify differences between specific groups, with the Games-Howel test being used for non-homogeneous variances and the Scheffe test for homogeneous variances. A non-parametric Kruskal-Wallis test was used to analyse the differences between categorical variables in the three groups.

Secondary analyses were conducted in the first-generation migration FEP group only, in order to further explore the plausible influence of other factors that had previously been associated with migration status (such as the presence of childhood adversities, sex, age and the age at migration) on clinical presentation in this group. A Multiple General Lineal Model (GLM) was conducted to explore the variables that might influence the presence of significant differences in symptom presentation at baseline among first-generation migrants. Predictive variables (i.e. sex, childhood adversities, age, age at migration) were selected according to the literature on the clinical presentation and migration status of first-episode

psychosis (22–25). For all analyses, p values < 0.05 were used to indicate statistical significance.

RESULTS

a. Sample characteristics

Out of the sample of 363 subjects, there were 114 who were 1st generation migrants (34,2%) and 249 native-born patients (non-migrants and 2nd generation migrants) (65,95%). No significant differences were found in age, sex, and SES. Significant differences (p < 0,001) were found between “natives” and 1st generation migrants in terms of ethnicity. The socio-demographic characteristics are presented in Table 1.

b. Clinical presentation

On the clinical scales, a significant difference (p < 0.01) was found for negative symptom presentation, assessed using the total of the PANSS Negative subscale, between migrants and natives; with 1st generation migrants scoring 2 points higher on average than natives. No other significant differences were found. All the t-tests performed on the correspondent clinical scales are listed in Table 2.

Further analyses were made to explore the differences between the 3 groups (1st Generation migrants, 2nd Generation migrants and non-migrants). ANOVA analyses replicated a significant difference (p < 0,027) for the PANSS Negative Total between groups. Post-hoc analysis demonstrated the significant difference in the severity of negative symptom presentation was derived by higher average scores in 1st generation migrants vs. non-migrants, with the first-generation migrant group having more severe (i.e. two points higher) negative symptoms than the later non-migrant group.

c. Childhood adversities and bullying

Kruskal-Wallis test revealed a significant difference in childhood adversity scores across the 3 groups (non-migrants, 1st G migrants and 2nd G migrants) ($\chi^2 = 8.767$, $p < .012$). Post-hoc comparisons demonstrated that the median of childhood adversity for the 1st Generation migrants ($Md = 2$) was significantly ($p < .011$) higher than the median for the non-migrant group ($Md = 1$). No significant difference was found for bullying scores between the 3 groups.

d. Other plausible factors related to clinical presentation or migration

The Multivariate Generalized Linear Model (GLM) including sex, childhood adversities, age and age at migration was not statistically significant ($R^2 = 0.029$, $F(5,95) = 1.607$, $p = 0.166$) for the PANSS negative in the first-generation migration group.

Table 1. Sociodemographic descriptive analysis.

| | Natives | 1 st G migrants | Total | |
|-----------------|-------------|----------------------------|-------------|---------------------|
| | N = 249 | N = 114 | N = 363 | <i>p</i> value |
| Age (mean ± SD) | 24 ± 5,9 | 24 ± 5,5 | 24 ± 6 | 0.55 ^a |
| Sex % (N) | | | | |
| Female | 33,7% (84) | 35,1% (40) | 34,2% (124) | 0.82 ^b |
| Male | 66,3% (165) | 64,9% (74) | 65,8% (239) | |
| Ethnicity | | | | |
| Caucasic | 88,8% (222) | 13,3% (15) | 65,2% (237) | < .001 ^b |
| Hispanic | 3,2% (8) | 56,6% (64) | 19,9% (72) | |
| Others | 8,00% (20) | 30,1% (34) | 14,9% (54) | |
| SES | | | | |
| Low | 36,4% (67) | 51,9% (41) | 41,1% (108) | 0.052 ^b |
| Middle | 17,9% (33) | 16,5% (13) | 17,5% (46) | |
| High | 45,7% (84) | 31,6% (25) | 41,4% (109) | |

Abbreviations: SD (standard deviation); ^a (T-student's test); ^b (Chi-square test)

Table 2. T-test on clinical scales.

| | Native (N = 249) | | 1 st generation migrants (N = 114) | | t | p value |
|---|---------------------|-------|--|-------|--------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | | |
| Young Mania Rating Scale Total Score | 4,14 | 6,14 | 4,44 | 5,73 | -0,435 | 0,664 |
| Hamilton Depression Rating Scale Total Score | 10,50 | 9,12 | 10,62 | 6,71 | -0,108 | 0,914 |
| PANSS Negative total | 16,35 | 6,94 | 18,58 | 8,21 | -2,602 | 0,010 |
| PANSS Positive total | 14,13 | 6,628 | 15,37 | 6,88 | -16118 | 0,106 |
| PANSS General total | 31,70 | 11,59 | 32,77 | 11,24 | -0,821 | 0,412 |

However, it was found that sex alone significantly predicted PANSS Negative in 1st generation migrants ($B = -3.592, p = 0.041$). For instance, in the 1st generation migrant group, women were estimated to have a mean score of -3.592 points lower on the PANSS Negative than men in our migrant FEP group. The remaining variables (i.e childhood adversities, age, and age at migration) did not exhibit a significant effect on the PANSS Negative scale in this group.

DISCUSSION

In this study, we investigated the impact of migration on the clinical presentation of first-episode psychosis. Additionally, we explored some of the variables that might contribute to the symptomatology in FEP first-generation migrant individuals. Our results revealed more severe negative symptoms in first-generation migrants than in non-migrants at the baseline clinical interview. First generation migrants were found to report higher levels of childhood adversity than non-migrants. According to our findings, sex emerges as a predictive factor for negative symptoms among first-generation migrants, with men having higher scores.

Several studies have previously demonstrated that migration experience influences the clinical characteristics of psychosis (3). Congruent with this notion, our results highlight the difference in negative symptoms severity between migrants and non-migrants at the time of presentation of the FEP. However, these results are not aligned with those of previous studies that showed more severity of positive symptoms at first contact in first-generation migrant groups (8), or no differences in any clinical scale between migrants and non-migrants (13). Nevertheless, the assessment of negative symptoms is complex and requires a specific training. Therefore, the hostile environment faced by first-generation migrants and the ethnic variability may lead the examiner to interpret greater negative symptomatology on them compared to non-migrants (26).

Consistent with previous literature, we found a greater cumulative exposure to childhood adversity in first-generation migrants with FEP (25). These findings have been previously linked to an increased risk of psychosis in this group (27). Regarding its plausible impact on clinical presentation, negative symptoms were not associated with total childhood adversities as assessed in our study. This might be congruent with previous research suggesting that childhood adversities are associated with greater severity of hallucinations and delusions (28).

With regards to sex, previous studies found men to experience more negative symptoms than women, regardless of migrant status (24). Our results were as expected, they support that these sex differences in clinical presentation are preserved among migrants. Sex-specific stressors of migration have been explored in previous literature. Prior research suggests that men experience more migration-related stress and discrimination (29). This, combined with traditional gender roles in which men are expected to be strong and in control, may make it more difficult for men to seek help (30). All this can lead to a greater severity in the clinical presentation at diagnosis, with greater negative symptoms.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, this is the first and largest comparative study between migrants and non-migrants with FEP in Spain regarding their clinical presentation at the time of admission in our clinical services. Our study was derived from a large representative multi-centre sample in the autonomous community of Madrid. It includes different ethnic groups beyond the North-African, which had been the most studied migration group in our country to date. All relevant information was collected using validated instruments and standardised data entry to minimise collection bias across sites.

However, there are several limitations in this study. First, the total sample for the main study cohort comprised 417 participants, however our analyses were conducted on a smaller sample (N=363) due to incomplete data at baseline. Although the sample size is smaller than the original recruitment, it remains sufficiently large to ensure adequate statistical power for producing reliable results. Second, the presence of childhood adversities were rated using a retrospective self-report questionnaire, and therefore the results should be approached with caution (31). The choice of instrument is justified since reports of childhood adversity obtained retrospectively from people with psychotic disorders are stable over time (32). Additionally, it has been qualitatively reclassified into 3 groups, leading to a loss of information. Our recoding was made based on previous articles (33). Finally, there are factors that may affect clinical presentation that were not considered in the study, such as substance use, family psychiatric history or duration of untreated psychosis. It would be interesting to further explore other factors, such as those mentioned above, that may influence the clinical presentation of psychosis in migrants and to gain a more complete picture.

CONCLUSION

The migration experience has an impact on the clinical presentation of first psychotic episodes in first-generation migrants. In our study, first-genera-

tion migrants, particularly migrant men, experienced more negative symptoms than natives (i.e. non migrants or second-generation migrants) at baseline. In line with the above, the migratory condition may be considered when assessing subjects with FEP, as this will help to characterise the pathology precisely and provide personalized clinical treatments.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Dr. Arango has been a consultant to or has received honoraria or grants from Abbot, Acadia, Ambrosetti, Angelini, Biogen, Boehringer, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Medscape, Menarini, Minerva, Otsuka, Pfizer, Roche, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion, Takeda and Teva.

Dr Arango has received support by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), co-financed by the European Union, ERDF Funds from the European Commission, "A way of making Europe", financed by the European Union - NextGenerationEU (PMP21/00051), PI19/01024. PI22/01824 CIBERSAM, Madrid Regional Government (B2017/BMD-3740 AGES-CM-2), European Union Structural Funds, European Union Seventh Framework Program, European Union H2020 Program under the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking: Project PRISM-2 (Grant agreement No.101034377), Project AIMS-2-TRIALS (Grant agreement No 777394), Horizon Europe, the National Institute of Mental Health of the National Institutes of Health under Award Number 1U01MH124639-01 (Project ProNET) and Award Number 5P50MH115846-03 (project FEP-CAUSAL), Fundación Familia Alonso, and Fundación Alicia Koplowitz.

REFERENCES

1. Interactive World Migration Report 2022 [Internet]. [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.iom.int/wmr/interactive>
2. Calabrese J, Al Khalili Y. Psychosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546579/>
3. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: Evidence, models and future directions. *World Psychiatry*. 2019; 18(3): 247-258.
4. Selten JP, Ven E van der, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies. *Psychol Med*. 2020; 50(2): 303-313.
5. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Med Hypotheses*. 2007; 68(2): 259-267.
6. Tarricone I, D'Andrea G, Jongsma HE et al. Migration history and risk of psychosis: Results from the mul-

- tinational EU-GEI study. *Psychol Med.* 2022; 52(14): 2972-2984.
7. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: Findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med.* 2019; 49(8): 1378-1391.
 8. Veling W, Selten JP, Mackenbach JP, Hoek HW. Symptoms at first contact for psychotic disorder: Comparison between native Dutch and ethnic minorities. *Schizophr Res.* 2007; 95(1): 30-38.
 9. Anderson KK, Rodrigues R. Differences in clinical presentation at first hospitalization and the impact on involuntary admissions among first-generation migrant groups with non-affective psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023; 58(9): 1329-1341.
 10. Stouten LH, Veling W, Laan W, Van der Gaag M. Psychopathology, cognition and outcome in Dutch and immigrant first-episode psychosis patients. *Early Interv Psychia.* 2019; 13(3): 646-656.
 11. Comparing the clinical presentation of first-episode psychosis across different migrant and ethnic minority groups in Montreal, Quebec [Internet]. [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/070674371205700505>
 12. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: Systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry.* 2017; 211(6): 350-358.
 13. Murray RM, Mondelli V, Stilo SA et al. The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophr Res.* 2020; 225: 63-68.
 14. Maguire J, Sizer H, Mifsud N, O'Donoghue B. Outcomes for migrants with a first episode of psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* 2020; 222: 42-48.
 15. Hollingshead AB. Four factor index of social status. *Yale J Sociology.* 2011; 8: 21-51.
 16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1987; 13(2): 261-276.
 17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol, Neurosur Ps.* 1960; 23: 56-62. [Internet]. [citado 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/23/1/56>
 18. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Brit J Psychiat.* 1978; 133(5): 429-435.
 19. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM, Jacobs C. The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA.Q): Validation in a community series. *Brit J Clin Psychol.* 2005; 44(4): 563-581.
 20. Pablo GS de, Catalan A, Serrano JV et al. Negative symptoms in children and adolescents with early-onset psychosis and at clinical high-risk for psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Brit J Psychiat.* 2023; 223(1): 282-294.
 21. Burns JK, Jhazbhay K, Esterhuizen T, Emsley R. Exposure to trauma and the clinical presentation of first-episode psychosis in South Africa. *J Psychiat Res.* 2011; 45(2):179-184.
 22. Carter B, Wootten J, Archie S, Terry AL, Anderson KK. Sex and gender differences in symptoms of early psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2022; 25(4): 679-691.
 23. D'Andrea G, Lal J, Tosato S et al. Child maltreatment, migration and risk of first-episode psychosis: Results from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med.* 2023; 53(13): 6150-6160.
 24. Vega WA, Lewis-Fernández R. Ethnicity and variability of psychotic symptoms. *Curr Psychiatry Rep.* 2008; 10(3): 223-228.
 25. Varchmin L, Montag C, Treusch Y, Kaminski J, Heinz A. Traumatic events, social adversity and discrimination as risk factors for psychosis - An Umbrella Review. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 665957. doi: 10.3389/fpsy.2021.665957.
 26. Bailey T, Álvarez-Jiménez M, García-Sánchez AM, Hulbert C, Barlow E, Bendall S. Childhood trauma is associated with severity of hallucinations and delusions in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull.* 2018; 44(5): 1111-1122.
 27. Assari S, Lankarani MM. Discrimination and psychological distress: Gender differences among Arab Americans. *Front Psychiatry.* 2017; 8:23. doi: 10.3389/fpsy.2017.00023. PMID: 28265246; PMCID: PMC5316930.
 28. Smith GD, Hebdon M. Mental health help-seeking behaviour in men. *J Adv Nurs.* 2024; 80(3): 851-853.
 29. Pinto RJ, Maia ÂC. A comparison study between official records and self-reports of childhood adversity. *Child Abuse Rev.* 2013; 22(5): 354-366.
 30. Fisher HL, Craig TK, Fearon P et al. Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophr Bull.* 2011; 37(3): 546-553.
 31. Ajnakina O, Trotta A, Forti MD et al. Different types of childhood adversity and 5-year outcomes in a longitudinal cohort of first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res.* 2018; 269: 199-206.

If you want to quote our article:

López Ortega A, Rapado-Castro M, Arango C. The impact of Migration in first-episode psychosis. An RANM. 2024;141(02): 126-133. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.org01

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD MENTAL

UPDATE ON THE INFLAMMATORY PATHOPHYSIOLOGY OF MENTAL ILLNESS

Juan-Carlos Leza¹

1. Dpto. de Farmacología y Toxicología. Fac. de Medicina. Univ. Complutense de Madrid

Palabras clave:

Neuroinflamación;
Esquizofrenia;
Citoquinas;
Inmunidad innata;
Antiinflamatorios.

Keywords:

Neuroinflammation;
Schizophrenia;
Cytokines;
Innate immunity;
Antiinflammatory.

Resumen

A partir de los modelos preclínicos de interés para el estudio de psicosis y esquizofrenia, la mayoría basados en la aplicación de estrés y de desafíos inmunes durante periodos de especial vulnerabilidad en la maduración cerebral, se ha evidenciado que existe un estado de inflamación crónica de bajo grado, tanto sistémica como en el cerebro. Estos datos se han podido demostrar en humanos, tanto en plasma como en células circulantes de sangre periférica como en tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. Esta inflamación consiste no sólo en un aumento de la actividad de los mecanismos intracelulares y señales intercelulares inflamatorias y oxidativas, sino también en un fallo en los mecanismos de control. Las citoquinas, los receptores de inmunidad innata y la activación de enzimas inducibles parecen desempeñar un papel importante. Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos factores ha podido ser identificado como un biomarcador específico y fiable de rasgo o de estado de la enfermedad. En esta revisión se presentan datos preclínicos y clínicos de la fisiopatología inflamatoria de la esquizofrenia sobre los que se basa la utilización de fármacos antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores de la respuesta inmune añadidos al tratamiento antipsicótico estándar. Los metaanálisis más recientes parecen indicar que la adición de aspirina, N-acetilcisteína, minociclina y ácidos grasos al tratamiento antipsicótico consigue mejorar la enfermedad. La posibilidad de identificar pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios se señala como un aspecto interesante a tener en cuenta a la hora de introducir fármacos coadyuvantes al tratamiento antipsicótico.

Abstract

A chronic low-grade inflammation, both systemic and in the brain has been described in preclinical models of interest in psychosis and schizophrenia, most of which are based on the application of stress and immune challenges during periods of particular vulnerability in brain development. These data have been also described in humans, in plasma and in circulating peripheral blood cells as well as in brain tissue and cerebrospinal fluid. This inflammation consists not only of an increase in the activity of intracellular mechanisms and inflammatory and oxidative intercellular signals, but also in a failure in controlling mechanisms. The role of cytokines, innate immunity receptors, and inducible enzyme activation appear to be important. However, so far none of these factors have been identified as a specific and reliable trait or state biomarker of the disease. This review presents preclinical and clinical data on the inflammatory pathophysiology of schizophrenia on which the use of anti-inflammatory drugs, antioxidants, and regulators of the immune response added to standard antipsychotic treatment is based. The most recent meta-analyses indicate that the addition of aspirin, N-acetylcysteine, minocycline, and fatty acids to antipsychotic treatment improves the disease. The possibility of identifying patients with elevated levels of inflammatory markers is underlined as an interesting aspect to consider when introducing adjunctive drugs to antipsychotic treatment.

INTRODUCCIÓN

Los actuales planes de salud de la Unión Europea incluyen la salud mental (*Health-Brain and Mental Health*) en el Plan Estratégico Horizonte Europa (2021-24). En el Programa *EU4Health* (2021-2027, EU N° 282/2014), también se incluye la salud

mental como una prioridad. La agenda estratégica en *Innovative Medicines* subraya, así mismo, los retos de los sistemas sanitarios de Europa y concluye: “..... se necesita más investigación dirigida a conseguir un mejor cuidado holístico para los pacientes con enfermedades mentales. En especial es necesario un mejor conocimiento de la biología y de los potenciales biomarcadores de las

Autor para la correspondencia

Juan-Carlos Leza
Dpto. de Farmacología y Toxicología. Fac. de Medicina.
Univ. Complutense de Madrid.
CIBERSAM. IImas12, IUIN. 28040-Madrid
Tlf: +34 91 3941478 | E-Mail: jcleza@med.ucm.es

enfermedades mentales para mejorar los diagnósticos y las tasas de éxito en los tratamientos y para el desarrollo de fármacos mejor dirigidos”.

Dos de los principales trastornos mentales graves, depresión mayor y esquizofrenia causan elevadas cargas económicas, sociales y médicas a los pacientes, a sus entornos más cercanos y a los sistemas sanitarios. La OMS estima que los trastornos depresivos serán la segunda causa de carga de enfermedad en 2030 (1). Uno de los problemas actuales es que un porcentaje muy elevado de pacientes (alrededor del 30%) no alcanzan remisiones completas con los tratamientos disponibles, siendo este porcentaje muy similar para trastornos depresivos y para esquizofrenia. La falta de cumplimiento debida a reacciones adversas (sobre todo a largo plazo en el caso de los antipsicóticos) y el fenómeno de *resistencia* a tratamientos estándar han sido identificados como factores importantes en este fracaso. Todo esto impulsa a la comunidad científica a identificar nuevas rutas en la fisiopatología de estos trastornos que pudieran revelar nuevas aproximaciones terapéuticas y nuevos biomarcadores diagnósticos o de riesgo. En ese sentido, una línea prometedora sobre la que se ha venido investigando los últimos años es la posibilidad de que en estos trastornos se produzca una deficiente regulación de la respuesta inflamatoria e inmune tanto en el cerebro como en el resto del organismo que pudiera ser diana de manipulaciones terapéuticas.

La neuroinflamación es una característica común a muchas enfermedades neurodegenerativas. En las últimas dos décadas este concepto se ha expandido también a las enfermedades psiquiátricas. Estudios histopatológicos y de imagen (*in vivo*, tomografía de emisión de positrones -PET-, o bien en piezas de tejido *postmortem*) han revelado que existe una activación microglial en el cerebro de pacientes con esquizofrenia (2,3) o depresión mayor (4,5). Nuestro grupo (<https://www.ucm.es/farmatox/neuropsicofarmacologia-molecular>), en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense ha contribuido a identificar mecanismos inter- e intracelulares de neuroinflamación en cerebros de pacientes (6,7) y también en modelos experimentales (8) de diversas enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo esquizofrenia, depresión y otras. En esta revisión se presentan los datos más interesantes sobre la fisiopatología inflamatoria de la enfermedad mental, la posibilidad de que algunos elementos de la respuesta inflamatoria sirvan de biomarcadores de la enfermedad y el interés de la manipulación farmacológica de la inflamación en pacientes con esquizofrenia o psicosis que presenten elevados índices de inflamación.

Aunque la inflamación es un proceso que se ha descrito en prácticamente todas las enfermedades mentales crónicas, en este artículo se repasan específicamente las evidencias que señalan un papel importante en la fisiopatología de las psicosis de inicio temprano y en la esquizofrenia. La idea de que los procesos inflamatorios están involucrados en el curso clínico de la esquizofrenia tiene una larga historia, que se inicia incluso antes de que se

describieran en detalle la inflamación y la respuesta inmune e incluso antes de que se describiera la esquizofrenia como entidad clínica (rev. in 9).

Tras varias décadas de uso de los fármacos antipsicóticos, en los primeros años del siglo XXI se hizo un esfuerzo enorme para identificar otros factores aparte de la alteración en circuitos cerebrales debidos a un mal funcionamiento de los mecanismos de transmisión dopaminérgica (la principal diana de los antipsicóticos clásicos) y serotoninérgica (diana de los antipsicóticos atípicos). La falta de eficacia en el manejo de síntomas negativos y de otros aspectos clínicos de la enfermedad (cognitivos y afectivos, entre otros), junto con los efectos secundarios obligaron a seguir buscando otros posibles mecanismos de la enfermedad que pudieran ser dianas terapéuticas.

Ese momento de la historia de la ciencia coincidió con el desarrollo de las técnicas que permitieron el proyecto genoma humano, en un intento de identificar los genes que podrían explicar el origen y desarrollo de las enfermedades. Los estudios epidemiológicos realizados en los últimos lustros del siglo XX indicaban una posible base genética de la esquizofrenia: la posibilidad de padecer la enfermedad era de un 48% en caso de gemelos homocigóticos, de un 17% en casos de gemelos heterocigóticos, un 13% en caso de hijos y un 9% en caso de hermanos. Estudios más recientes confirmaron que una de las tasas de mayor heredabilidad entre los trastornos psiquiátricos es la correspondiente a esquizofrenia (cercana a 0.8), mucho mayor que la del cáncer de mama o la de la depresión mayor (10). Los primeros estudios de asociación del genoma completo (GWAS: *Genome-wide association study*) (11) ya identificaron numerosos genes implicados en las series de alrededor de 40 mil pacientes con la enfermedad, entre ellos varios que codifican elementos de la función de neurotransmisores, principalmente dopamina y serotonina, pero también glutamato. También un numeroso grupo de genes (el más numeroso, de hecho) localizado en el cromosoma 6, relacionado con la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, lo que confirmó las evidencias clínicas previas y puso de manifiesto la relación entre el sistema inmune y la esquizofrenia.

La respuesta inflamatoria/inmune es, junto con la respuesta a estrés, una de las dos respuestas “automáticas” del organismo ante estímulos nocivos de origen externo o interno. Mientras que el estrés es una respuesta general a un estímulo de naturaleza física o psicológica, real o imaginaria, la inflamación es una respuesta que puede ser local, pero también puede ser generalizada, siempre ante un estímulo (físico, químico o biológico). Entonces se ponen en marcha los mecanismos intra e intercelulares que definen la respuesta. Esta puede ser de naturaleza innata, que resulta inespecífica, está descrita en todos los seres vivos, carece de memoria, es muy rápida y siempre actúa igual, con receptores de reconocimiento de “señales de daño” (los principales, receptores de tipo toll -TLR por sus siglas en inglés-). Están involucrados mediadores como

citoquinas, algunos factores del complemento y células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos). Por otra parte, la respuesta inmune también puede ser adquirida: específica a patógenos concretos, descrita sólo en vertebrados, tarda más en establecerse (por lo general varios días) y es la responsable de la memoria inmunológica. Participan anticuerpos, citoquinas y linfocitos B y T.

Ambas respuestas, estrés e inflamación, son necesarias, inespecíficas -al menos al inicio-, rápidas (aunque pueden cronificarse) y si no se regulan ambas pueden causar enfermedades. Además, comparten mecanismos intra e intercelulares comunes como el "estrés oxidativo", y comparten síntomas generales: astenia, anorexia, malestar, fiebre, taquicardia y taquiperia.

La relación entre estas dos respuestas generales, estrés e inflamación, y la patología mental grave ya había sido propuesta como hipótesis hace décadas (12). Según sus autores, en esta "nueva visión de la esquizofrenia", las enfermedades mentales podrían ser la resultante de que un organismo estuviera sometido a retos que podrían poner en peligro su adaptación al medio. Estos autores introdujeron el término "vulnerabilidad" y ya indicaron que el estrés psicológico o las respuestas "anormales" a las infecciones estaban entre los retos más posiblemente implicados en que un organismo vulnerable pudiera mostrar síntomas de enfermedades mentales. Estudios posteriores ya identificaron mecanismos epigenéticos responsables de modificar la función de genes que estarían implicados en patología psiquiátrica en organismos vulnerables, específicamente en dos etapas de la vida: prenatal o perinatal y postnatal (muy especialmente en la adolescencia). Estos factores ambientales serían enfermedades infecciosas, exposición a tóxicos (drogas), deficiencias nutricionales, maltrato infantil o situaciones de estrés: adopción, inmigración, pobres condiciones de vida en el hogar, barrio, etc.

Recientes metaanálisis amplios con decenas de miles de casos han identificado específicamente a los factores ambientales, no genéticos, que tienen un papel preponderante en el desarrollo de trastornos mentales. En el de Arango et al., (13) se identifican como factores de riesgo de esquizofrenia y enfermedades del espectro de la esquizofrenia el abuso de cannabis, la exposición a factores estresantes en la infancia y algunas infecciones como el *Toxoplasma gondii*. El estrés se identifica como uno de los factores de riesgo también en el desarrollo de trastornos afectivos y otros.

La investigación preclínica de los trastornos mentales es especialmente complicada, ya que por definición estas enfermedades afectan a funciones cerebrales de muy difícil traslación en animales de experimentación. Sin embargo, en los últimos años se han refinado mucho los protocolos que utilizan animales y que intentan evaluar comportamientos y reacciones similares a las que se pueden observar en clínica además de la eficacia de los tratamientos (14). En estos modelos preclínicos es posible

investigar las alteraciones conductuales, fisiológicas y neuroanatómicas relevantes para estos trastornos complejos en condiciones controladas y en poblaciones genéticamente homogéneas. Tal como se ha descrito en los estudios epidemiológicos en humanos, las exposiciones a estímulos estresantes y los desafíos inflamatorios son los más empleados para desencadenar o desenmascarar un *fenotipo psicopatológico* en animales. De hecho, cuando ocurren durante períodos sensibles de maduración cerebral, incluida la vida prenatal, posnatal y la adolescencia, pueden afectar el neurodesarrollo, lo que aumenta el riesgo de trastornos mentales. Sin embargo no todos los animales estresados o inmunodeprimidos desarrollan alteraciones del comportamiento y los modelos animales preclínicos también pueden explicar las diferencias entre fenotipos vulnerables o resilientes.

Los modelos animales más utilizados en la actualidad son los que combinan diferentes paradigmas de estrés (prenatal, separación materna, aislamiento social y enfrentamiento con un sujeto más poderoso) y desafíos inmunológicos (activación inmunológica en el embarazo) con el fin de investigar alteraciones en varios dominios biológicos y conductuales en diferentes momentos de la vida. De especial interés es la hipótesis del "doble impacto" en la que un evento adverso temprano inicial puede condicionar la respuesta a un segundo desafío. El estrés y las infecciones en etapas tempranas de la vida inducen la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, alteran los niveles de neurotransmisores y neurotrofinas y activan la microglía a través de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo.

A continuación se expone qué nos han enseñado los modelos animales sobre la inflamación en escenarios preclínicos de interés para el estudio de la patología psiquiátrica, posteriormente qué mecanismos se han observado alterados en esquizofrenia y finalmente se discutirá sobre las posibilidades actuales de actuación farmacológica sobre la inflamación en esquizofrenia.

1.- ¿Qué nos enseñan los modelos preclínicos?

Las primeras descripciones sobre los mecanismos de daño cerebral tras la exposición a estrés identificaron una activación microglial con liberación de citoquinas (TNF α e IL1 β) y la producción de especies reactivas del oxígeno en tejido cerebral, en especial tras la expresión de enzimas inflamatorias inducibles como la óxido nítrico sintasa y la ciclooxigenasa (iNOs y COX2) (15, 16, 17, 18, 19). La sobreexpresión de estas conlleva como consecuencia la acumulación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y especialmente del potente agente oxidante peroxinitrito (ONOO-) en el cerebro (15), así como de la acumulación de nitratos y nitritos y de prostaglandinas inflamatorias como PGE2. Estas alteraciones coincidían en el tiempo y en áreas cerebrales con la disminución de la capacidad de mecanismos antioxidantes (como el glutatión) y

de factores de transcripción antioxidantes como Nrf2 tras la exposición a estrés (7).

Las consecuencias estructurales de estos cambios se habían descrito anteriormente en modelos de estrés crónico: disminución del número y longitud de dendritas (20) y disminución del volumen de ciertas áreas como el hipocampo (21). También se han descrito las consecuencias funcionales de la exposición a estrés: aumento de la peroxidación lipídica, alteraciones en la permeabilidad de la membrana neuronal, déficits en la captación de glucosa, alteraciones en la función mitocondrial con déficits en la función de varios de los complejos y de la producción final de ATP, así como alteraciones en la recaptación de glutamato en hipocampo y en corteza frontal (15, 16, 22, 23).

Estudios posteriores indicaron que el mecanismo subyacente a esta neuroinflamación y acumulación oxidonitrosativa en cerebro de individuos sometidos a estrés se debía a la activación, desde los primeros momentos, del factor de transcripción inflamatorio NFκB, un factor que había sido descrito como esencial en la inducción de genes inflamatorios como COX2, iNOs y algunas citoquinas inflamatorias (17).

Estudios posteriores diseñados para identificar las vías de señalización que eran estimuladas por la exposición a estrés y ponían en marcha la activación del NFκB evidenciaron que se trataba del sistema de inmunidad innata, en concreto la activación de receptores TLR. El primero de los identificados en tejido cerebral como estimulados por la exposición a estrés fue el subtipo TLR4 (24). La ruta canónica de estimulación de este receptor implica el reconocimiento de “señales de daño” por parte de su región extracitoplasmática, el reclutamiento de correceptores como CD14, MD2 y MyD88 entre otros, y la ruta citoplasmática sobre MAPKs y NFκB (rev. en 25). Posteriormente, otros modelos en los que se han utilizado dobles impactos (como la administración del análogo vírico de doble cadena de ARN Poly I:C a madres gestantes) han evidenciado que el receptor implicado es el subtipo TLR3, que se encuentra dentro del compartimento citoplasmático de la célula (19).

Además de estos mecanismos de inmunidad innata que se activan en el cerebro en estos modelos dobles de desafío inmunológico y estrés, otros, como los NLR (*nod-like receptors*), que son el sistema de inflamomas (un complicado sistema intracitoplasmático inflamatorio que implica la activación de caspasa 1, IL1β e IL18) específicamente NLRP3, AIM2 y NALP1 (26).

Por otra parte, tanto la respuesta a estrés como la inflamación están sometidos a sistemas de regulación muy finos, encaminados a controlar la duración e intensidad de las respuestas y el equilibrio entre la activación y el control de los sistemas intra e intercelulares. Entre ellos, los más estudiados en estos modelos han sido los receptores activados por proliferadores de peroxi-

somas gamma, (27), un mecanismo antiinflamatorio y antioxidante estimulado por la propia COX2 a través de la deoxiprostaglandina J2. Otro de los sistemas controladores de la respuesta inflamatoria y oxidonitrosativa es el sistema del factor de transcripción Nrf2. Ambos aparecen disminuidos en modelos de exposición mantenida a estrés y en modelos de “doble-hit” (26).

Todos los sistemas descritos indican que, efectivamente, en los modelos preclínicos de interés en psicosis y esquizofrenia se produce neuroinflamación con unas características específicas en cuanto a las consecuencias estructurales y funcionales para el cerebro. La pregunta que se hizo a continuación es si esta neuroinflamación era una respuesta exclusivamente cerebral o bien podrían contribuir elementos o estímulos inflamatorios que desde fuera del cerebro pudieran ingresar dentro en situaciones de estrés o de desafío inmunológico. Experimentos previos indican que hay un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) en los modelos de interés junto con una disminución de la expresión de proteínas estructurales de la BHE como ZO1 y un incremento en la expresión de moléculas de adhesión como ICAM1 (28).

Un hallazgo interesante realizado en los últimos años ha sido la presencia de receptores de inmunidad innata en las zonas de intercambio sangre/cerebro. Específicamente en órganos circunventriculares (CVOs) en condiciones fisiológicas se expresan TLR4 (29). El lípido A, componente esencial del lipopolisacárido (LPS) circulante en el organismo en situaciones fisiológicas se colocaliza con TLR4 y con NFκB en varios CVOs (30). Estudios previos indicaban que el LPS circulante aumentaba en sujetos sometidos a diferentes protocolos de estrés. En estos protocolos, además de una inflamación subclínica de la mucosa colónica, se observó un incremento en la permeabilidad de la mucosa, lo que inducía la traslocación bacteriana a ganglios mesentéricos, hígado y bazo (31).

2.- ¿Estos mecanismos están activados en esquizofrenia?

El interés por la identificación de marcadores biológicos en enfermedad mental ha sido un reto desde el inicio de la propia definición de la misma, a principios del siglo pasado (32). Algunos intentos previos en el siglo XIX incluyeron el recuento de corpúsculos en la sangre, lo que indicaba ya cierto grado de celularidad (turbidez).

Entre los rasgos inflamatorios inespecíficos que se han identificado en sangre, la leucocitosis con neutrofilia es uno de los más constantes en pacientes con primeros episodios psicóticos (PEPs), esquizofrenia y trastorno bipolar (33, 34). Otro de los parámetros analíticos inespecíficos de inflamación elevado en pacientes con esquizofrenia es la velocidad de sedimentación globular (VSG) (35). En este sentido, son interesantes los estudios

en decenas de miles de individuos seguidos durante 45 años (a los que se les determinó la VSG en los exámenes de salud previos al ingreso en el servicio militar): los sujetos que a lo largo del periodo de seguimiento desarrollaron síntomas psicóticos o esquizofrenia eran los que habían presentado años antes niveles más elevados de VSG. La posibilidad de que el estímulo inflamatorio previo, de bajo grado, actúe como un elemento sensibilizador en individuos vulnerables se plantea claramente como conclusión de estos estudios longitudinales.

En cuanto a los posibles biomarcadores un metaanálisis (36) identificó un incremento en varias citoquinas inflamatorias circulantes (IL6, TNF α , IL1 β) en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con un primer episodio psicótico. El tratamiento con antipsicóticos conseguía reducir los niveles de esas citoquinas inflamatorias. Estudios posteriores demostraron que este aumento de citoquinas también aparece en líquido cefalorraquídeo (37).

Una de las cuestiones que desde el inicio han sido foco de atención es el verdadero papel de la inflamación de bajo grado en el posterior desarrollo de la enfermedad. En el estudio citado con las personas que ingresaban a hacer el servicio militar podría ocurrir así (35). Otro estudio muy interesante es el que desde hace años se está llevando a cabo en Reino Unido (38): se produce un efecto “improntador” en niños que a los 9 años muestran niveles más elevados de IL6. Estos son los que posteriormente, a los 18 años, presentan más posibilidad de desarrollar psicosis o síntomas psicóticos.

En un estudio danés con casi 80 mil individuos seguidos durante años, también resultó que los pacientes con esquizofrenia o síntomas psicóticos eran los que tenían más elevados parámetros como la proteína C reactiva (PCR) años antes. Estos datos son especialmente robustos desde el punto de vista estadístico, porque la diferencia se mantiene en los subanálisis *multiajustados* por confusores (39). Las curvas de incidencia acumulada indican que los individuos en el cuartil más elevado de niveles de PCR son los que más posibilidad tienen de padecer la enfermedad.

Más allá de los biomarcadores solubles, el primer estudio que se presentó sobre el incremento de la actividad del factor de transcripción NF κ B en monocitos en pacientes fue el de Song et al. (40). Nuestro grupo de investigación contribuyó a describir un desequilibrio entre factores intracelulares, a favor de los inflamatorios y en contra de los antiinflamatorios. En uno de nuestros trabajos (41) encontramos que, en una población de personas que padecían esquizofrenia de 13 años de evolución estaban reducidos los mecanismos reguladores intracitoplasmáticos. Se comprobó además que a pesar de que COX2 y PGE2, la principal PG inflamatoria, estaban elevadas, los niveles plasmáticos de PGJ2, antiinflamatoria, disminuían.

La evidencia de un desequilibrio generalizado a favor de factores inter- e intracelu-

lares inflamatorios y prooxidantes era especialmente interesante de evaluar en una población de pacientes que iniciaban su enfermedad, en PEPs. Gracias a la colaboración de varios grupos del consorcio CIBERSAM pudimos iniciar el estudio FlammPEPs, con el que se identificaron desequilibrios en los mecanismos reguladores de la respuesta inflamatoria (42, 43) durante el primer año de seguimiento de esta cohorte de unos 120 pacientes. Varios sub-estudios posteriores se enfocaron en el posible significado clínico de estas alteraciones: uno de ellos (44) demostró que los niveles bajos de PGJ2 se relacionan con peor funcionamiento cognitivo. Otros estudios en población aún más joven con PEPs indican que el aumento de mediadores inflamatorios (MCP1) y oxidativos se relacionan con peor funcionamiento y cognición, al tiempo que los pacientes que conservaban niveles más elevados de antioxidantes en plasma resultaban ser los que alcanzaban mejor desempeño cognitivo (45).

Estudios posteriores con muestras de líquido cefalorraquídeo o de bancos de tejidos de personas fallecidas con la enfermedad arrojaron datos interesantes: en lo que se refiere al LCR, aparece un incremento de IL6, IL1 β y TNF α (46). El mismo estudio evaluó otros trastornos mentales graves como depresión mayor o trastorno bipolar, en los que también se identificaron ciertas elevaciones de IL6 y TNF α , pero menos consistentes que en el caso de los pacientes fallecidos con esquizofrenia. En un estudio en tejido cerebral pudimos identificar en la región prefrontal se producía un incremento evidente de la expresión de receptores de inmunidad innata (TLR4) y de varias de sus proteínas coactivadoras, en concreto MyD88 y MD2 (47).

La posibilidad de que este ambiente inflamatorio generalizado en todo el sistema pudiera llegar a cerebro por una BHE más permeable es una de las preguntas que siguen abiertas en este momento. Datos recientes indican que efectivamente, en pacientes con esquizofrenia ocurre un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (48), lo que podría suponer la llegada de componentes de bacterias que pudieran estar traslocándose desde el intestino. Estudios de Wang et al. (49) han demostrado recientemente un aumento de las macrófagos perivasculares de la BHE y de marcadores de inflamación como VCAM y otros se han identificado en áreas perivasculares y en astrocitos.

3.- ¿Podemos controlar estos procesos farmacológicamente?

En los últimos años se han abierto decenas de ensayos clínicos añadiendo antiinflamatorios o antioxidantes al tratamiento estándar de antipsicóticos, con resultados clínicos diversos. Los datos un metaanálisis reciente (50) indican que aspirina a dosis de 1 g/d consigue una mejoría significativa en las escalas clínicas PANSS (total) en esquizofrenia. La adición del antioxi-

dante N-acetilcisteína (NAC, entre 600 mg y 3,2 g/día), se acompaña de mejoría clínica tanto en esquizofrenia como en PEPs.

Otras alternativas, como la adición de ácidos grasos EPA y DHA (0.5-2 g/día) mostraron resultados positivos en PEPs, aunque hay recientes estudios con resultados negativos tanto para sujetos de alto riesgo como en PEPs. La adición de inhibidores selectivos de COX2 como celecoxib no obtiene resultados positivos, al contrario de lo que apuntaban estudios más antiguos. En general, las estrategias más exitosas en el control de los síntomas de la esquizofrenia siguen siendo la NAC, la aspirina y el inhibidor de la activación microglial minociclina (100-300 mg/día). En mujeres, los estrógenos (tanto naturales como conjugados) o el modulador de receptores de estrógenos raloxifeno, 60-120mg/d) consiguen disminuir las puntuaciones en las escalas clínicas PANS.

En el momento de realizar esta revisión están abiertos 44 ensayos clínicos en la base de datos Clinical trials.gov. (*completed y completed with results*) La mayoría con AINES, pero también minociclina, corticoides, estatinas, bloqueantes IL6 como tocilizumab, incluso con metotrexato y con compuestos derivados de la col y otros suplementos alimenticios como sulforafano, que en estudios preclínicos han demostrado un potente efecto anti-inflamatorio.

CONCLUSIONES Y FUTURAS DIRECCIONES

La inflamación crónica de bajo grado, tanto sistémica como en el cerebro que se ha demostrado en esquizofrenia consiste no sólo en un aumento de la actividad de los mecanismos intracelulares y señales intercelulares inflamatorias y oxidativas, sino también en un fallo en los mecanismos de control. El papel de las citoquinas, los receptores de inmunidad innata y de la activación de enzimas inducibles son esenciales en este desequilibrio. Respecto a la importante cuestión de si es el desequilibrio inflamatorio/inmune la cuestión previa a la aparición de la clínica psicótica en individuos vulnerables u ocurre al revés, los estudios a largo plazo parecen indicar que individuos con perfiles de inflamación previos tienen más posibilidad de presentar clínica psicótica posteriormente. Sin embargo, tanto este aspecto como la cuestión de los posibles biomarcadores necesita aún más investigación: hasta ahora los que se han encontrado son muy inespecíficos (citoquinas tipo IL6 y TNF α , PCR o linfocitosis). Finalmente, los metaanálisis más recientes parecen indicar que la adición de aspirina, N-acetilcisteína, minociclina y ácidos grasos al tratamiento antipsicótico consigue mejorar los síntomas de la enfermedad. La posibilidad de identificar pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios emerge como un aspecto interesante en la psiquiatría personalizada.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno en relación a este trabajo. El Dr. Leza trabaja con Instituciones públicas y organismos sin ánimo de lucro a) en Proyectos de investigación: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Instituto de Salud Carlos III: FIS, CIBERSAM, Comunidad de Madrid, Unión Europea FEDER, Una4Career EU-UCM, Fundación Mutua Madrileña, Fundación Alicia Koplowitz y Santander Universidades b) en empresas privadas, como conferenciante: Esteve, Janssen, Otsuka Lundbeck y c) como asesor o coordinador de Proyectos Universidad-Empresa: Sanofi, ChemoLab-Licons, Quantum, Janssen-Cilag, Ferrer y Bayer.

AGRADECIMIENTOS

Muchos de los estudios citados en esta comunicación son fruto del trabajo del grupo de investigación Neuropsicofarmacología Molecular que coordino en el Dpto. de Farmacología de la Fac. de Medicina de la Univ. Complutense de Madrid, cuya actividad puede verse en <https://www.ucm.es/farmatox/neuropsicofarmacologia-molecular>. El grupo de investigación forma parte también de Consorcios de investigación competitivos como CIBER-SAM (ISCIII), Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Imas12), IUIN y REES. El proyecto público competitivo activo en estos momentos que coordino como IP es MCINN PID2022-137932NB-I00. Todos los investigadores involucrados en estos estudios y, por supuesto, todos los pacientes que donaron de manera altruista sus muestras biológicas son merecedores de un agradecimiento especial.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398(10312): 1700-1712.
2. Hafizi S, Tseng H, Rao N et al. Imaging microglial activation in untreated first-episode psychosis: a PET study with [18F]FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017; 174(2): 118-124.
3. Meyer JH, Cervenka S, Kim M et al. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiat*. 2020; 7(12): 1064-1074.
4. Li H, Sagar AP, Kéri S. Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2018; 241: 305-310.
5. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron

- emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24-40.
6. García-Bueno B, Gassó P, MacDowell KR et al. Evidence of activation of the toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 41(3): E46-55.
 7. Martín-Hernández D, Caso JR, Meana JJ et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: Effect of antidepressants. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 251.
 8. Martín-Hernández D, Caso JR, Bris AG et al. Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology*. 2016; 103: 122-133.
 9. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiat*. 2015; 2: 258-270.
 10. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(8): 537-551.
 11. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510): 421-427.
 12. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977; 86(2): 103-126.
 13. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry*. 2021; 20(3): 417-436.
 14. Guerrin CGJ, Doorduyn J, Sommer IE, de Vries EFJ. The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 131: 1150-1168.
 15. Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I et al. Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *J Neurochem*. 2000; 74(2): 785-791.
 16. Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA et al. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacol*. 2001; 24(4): 420-429.
 17. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I et al. Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms. *J Neurochem*. 2001; 76(2): 532-538.
 18. Munhoz C, Madrigal JL, García-Bueno B et al. TNF-alpha accounts for short-term persistence of oxidative status in rat brain after two weeks of repeated stress. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(4): 1125-1130.
 19. MacDowell KS, Munarriz-Cuevas E, Caso JR et al. Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2017; 116: 196-207.
 20. Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995; 69(1): 89-98.
 21. Bremner JD, Randall P, Scott TM et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(7): 973-981.
 22. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 decreases oxidative/nitrosative mediators in brain after acute stress in rats. *Psychopharmacology*. 2005; 180(3): 513-522.
 23. Martín-Hernández D, Tendilla-Beltrán H, Madrigal JLM, García-Bueno B, Leza JC, Caso JR. Chronic mild stress alters kynurenine pathways changing the glutamate neurotransmission in frontal cortex of rats. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(1): 490-501.
 24. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL et al. Stress-induced neuroinflammation: Role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(1): 32-43.
 25. García Bueno B, Caso JR, Madrigal JL, Leza JC. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 64: 134-147.
 26. Bris AG, MacDowell KS, Ulecia-Morón C et al. Differential regulation of innate immune system in frontal cortex and hippocampus in a "double-hit" neurodevelopmental model in rats. *Neurotherapeutics*. 2024; 21(1): e00300.
 27. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(8): 885-894.
 28. Martín-Hernández D, Martínez M, Robledo-Montaña J et al. Neuroinflammation related to the blood-brain barrier and sphingosine-1-phosphate in a pre-clinical model of periodontal diseases and depression in rats. *J Clin Periodontol*. 2023; 50(5): 642-656.
 29. Miyata S. New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains. *Front Neurosci*. 2015; 9: 390. doi: 10.3389/fnins.2015.00390.
 30. Vargas-Caraveo A, Sayd A, Maus SR et al. Lipopolysaccharide enters the rat brain by a lipoprotein-mediated transport mechanism in physiological conditions. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 13113.
 31. Ponferrada A, Caso JR, Alou L et al. The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1791-803.
 32. Noll R. The blood of the insane. *Hist Psychiatr*. 2006; 17(4): 395-418.
 33. Zulfić Z, Weickert CS, Weickert TW, Liu D, Myles N, Galletly C. Neutrophil-lymphocyte ratio: a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders? *Australas Psychiatry*. 2020; 28(4): 454-458.

34. Bioque M, Matias-Martins AC, Llorca-Bofi V et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with a first episode of psychosis: a two-year longitudinal follow-up study. *Schizophr Bull.* 2022; 48(6): 1327-1335.
35. Kappelmann N, Khandaker GM, Dal H, Stochl J et al. Systemic inflammation and intelligence in early adulthood and subsequent risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: a longitudinal cohort and co-relative study. *Psychol Med.* 2019; 49(2): 295-302.
36. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(7): 663-671.
37. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018; 44(1): 75-83. doi: 10.1093/schbul/sbx035.
38. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(10): 1121-1128.
39. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull.* 2014; 40(5): 1117-1127.
40. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(6): 481-488.
41. Martínez-Gras I, Pérez-Nievas BG, García-Bueno B et al. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 128(1-3): 15-22.
42. García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014; 40(2): 376-387.
43. García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS et al. Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: Results from a 1-year follow-up study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 18(2): pyu037.
44. Cabrera B, Bioque M, Penadés R et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: Are they related to inflammation? *Psychol Med.* 2016; 46(10): 2133-2144.
45. Martínez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012; 137(1-3): 66-72.
46. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018; 44(1): 75-83.
47. García-Bueno B, Gassó P, MacDowell KS et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2016; 41(3): E46-55.
48. Ishida I, Ogura J, Aizawa E, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, et al. Gut permeability and its clinical relevance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022 Mar;42(1):70-76.
49. Wang C, Zhang T, He L, Fu JY, Deng HX, Xue XL, et al. Bacterial Translocation Associates With Aggression in Schizophrenia Inpatients. *Front Syst Neurosci.* 2021 Sep 29;15:704069.
50. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019 Oct;49(14):2307-2319.

Si desea citar nuestro artículo:

Leza JC. Fisiopatología inflamatoria en psicosis. *An RANM.* 2024;141(02): 134-141. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev04

RETOS ACTUALES DE LA MEDICINA GENOMICA

PRESENT CHALLENGES IN GENOMIC MEDICINE

Carmen Ayuso^{1,2}

- Servicio de Genética Clínica. Hospital Universitario -Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), 28040 Madrid, España.
- Centro Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Palabras clave:

Medicina genómica;
Medicina personalizada
de precisión;
Retos.

Keywords:

Genomic medicine;
Personalized and
precision medicine;
Challenges.

Resumen

La Medicina Genómica es la aplicación a la práctica clínica y a la investigación del conocimiento sobre las bases genéticas de la salud y enfermedad humanas. Comenzó en la década de 1950 y se desarrolló a lo largo de todo el s XXI, a partir de la publicación de la secuenciación del Genoma Humano. Su objetivo es obtener diagnósticos más precisos y precoces, prevenir las enfermedades, adaptar los tratamientos según la información genética individual y mejorar los programas de salud pública.

Los avances en la secuenciación y análisis del ADN han permitido identificar variantes genéticas asociadas con enfermedades y respuestas a tratamientos. Esto ha llevado a aplicaciones prácticas como la predicción de riesgos y la personalización de tratamientos.

En 2024, la Medicina Genómica se ha integrado en la atención médica de rutina y se exploran nuevas fronteras como la terapia génica y la edición genética.

A pesar de los avances, la Medicina Genómica enfrenta desafíos técnicos, científicos, ético-legales, organizativos y de sostenibilidad.

Sin embargo, con colaboración interdisciplinaria, estos desafíos pueden superarse para mejorar la salud y el bienestar humano.

Abstract

Genomic Medicine is the application to clinical practice and research of knowledge about the genetic bases of human health and disease. It began in the 1950s and developed throughout the 21st century, starting with the publication of the sequencing of the Human Genome. Its objective is to obtain more precise and earlier diagnoses, prevent diseases, adapt treatments according to individual genetic information and improve public health programs.

Advances in DNA sequencing and analysis have made it possible, identifying genetic variants associated with diseases and responses to treatments. These have led to practical applications such as risk prediction and treatment personalization. In 2024, Genomic Medicine has been integrated into routine healthcare and new frontiers such as gene therapy and gene editing are being explored.

Despite the advances, Genomic Medicine faces technical, scientific, ethical-legal, organizational and sustainability challenges.

However, with interdisciplinary collaboration, these challenges can be overcome to improve human health and well-being.

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El conocimiento sobre el ADN humano tuvo un primer hito histórico en la década de 1950, cuando se describe la estructura de la doble hélice del ADN por Watson y Crick (1) y se define el número de cromosomas de la especie humana como 23 pares (46 cromosomas) por Tjío y Levan (2). Pero es en el siglo XXI cuando este conocimiento experimenta un avance mayor con la publicación de la secuenciación del genoma humano como resultado del proyecto del genoma humano (PGH) (3-5). En 2001 se

publica el primer borrador del genoma humano (3) y en abril de 2003 la secuencia definitiva (4), que fue completada en 2022 para el 8% restante, por parte del consorcio T2T (telomere-to-telomere) (5), para centrómeros, telómeros y otras secuencias repetidas y seguido en 2023, por parte del mismo consorcio, para la secuencia completa del cromosoma Y (6).

Además de los hitos descritos más arriba, han sido numerosos los esfuerzos colaborativos orientados a ampliar la información sobre el genoma humano y sus aspectos funcionales (transcriptoma, proteoma, metaboloma, epigenoma) (7), poblacionales (8), su

Autor para la correspondencia

Carmen Ayuso
Hospital Fundación Jiménez Díaz, (IIS-FJD, UAM) Madrid, España.
(CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
Tlf.: +34 609 61 27 28 | E-Mail: cayuso@fjd.es

implicación en distintos procesos, como por ejemplo el cáncer, o sus aplicaciones a como biomarcadores o para el desarrollo de terapias, a lo largo de todo el s XXI.

Concepto de Medicina Genómica

La Medicina Genómica (MG) es el resultado de aplicar el conocimiento del genoma humano y el estudio de la información genética y su variación en la salud y la enfermedad de las personas

El concepto de MG se ha ido ampliando y transformando con el paso del tiempo en un concepto más amplio de Medicina personalizada y de precisión (MPP)

Las distintas instituciones, tanto en Europa (9) como en EEUU (10), han definido esta medicina personalizada y de precisión, antes llamada medicina genómica, como *“un modelo de medicina que utiliza la caracterización de los fenotipos y genotipos de los individuos (por ejemplo, perfiles moleculares, imágenes médicas, datos de estilo de vida), para adaptar una estrategia terapéutica adecuada para la persona adecuada, en el momento adecuado y/o para determinar la predisposición a la enfermedad, y/u ofrecer una prevención oportuna y específica”*

Objetivos de la Medicina Genómica

De acuerdo con la estrategia del NHS (británico) sobre MPP en 2015 (11), los grandes objetivos de la Medicina Personalizada Genómica son:

1. El diagnóstico precoz y preciso de las enfermedades para mejorar su prevención y terapias: Utilizar información genómica para identificar predisposiciones genéticas a enfermedades y tomar medidas preventivas o diagnosticar enfermedades en etapas tempranas, y realizar diagnósticos más precisos y específicos, que conduzcan a un tratamiento más efectivo y personalizado.
2. Seleccionar terapias más eficaces y seguras: usar la información genómica del individuo para identificar dianas terapéuticas y los tratamientos que serán más efectivos para cada individuo, así como ajustar las dosis de medicamentos según las características genéticas de cada paciente.
3. Reducir costes a largo plazo: Al prevenir enfermedades, diagnosticarlas tempranamente y seleccionar tratamientos más efectivos, se pueden reducir los costes asociados con tratamientos ineficaces o con complicaciones de enfermedades no detectadas a tiempo.

Todos los objetivos anteriores además facilitan la participación del paciente en la promoción de su salud, e impulsan la investigación sobre las causas ambientales y las bases moleculares de las enfermedades, así como el desarrollo de terapias más específicas y efectivas.

Fases de implementación de la Medicina Genómica

La implementación de esta nueva medicina se lleva a cabo en primer lugar identificando el nuevo conocimiento y desplegando el acceso a las nuevas tecnologías de secuenciación y ómicas. Asimismo, es necesaria la obtención de numerosos datos de salud (biomarcadores, de imagen, antecedentes, etc.) y demográficos de los individuos y de la población, siendo la historia clínica electrónica (HCE) un elemento clave en su configuración como repositorio de datos de salud.

En un siguiente paso, se precisa la estructuración de grandes bases de datos, y su análisis e interpretación integrales, aplicando herramientas de IA y algoritmos que permitan obtener una información precisa y fiable que, en una 3ª fase, pueda ser aplicada en el SNS para trazar itinerarios asistenciales, implementar medidas diagnósticas y terapéuticas individuales y desarrollar programas de salud pública, estratificando la población por sus distintos riesgos y necesidades.

Estudio de la variación genética humana y su impacto en la salud

El genoma humano consta de 23 pares de cromosomas, unos 22 000 genes codificantes para proteínas y más de 3000 millones de pares de bases (2-4). Se estructura en regiones codificantes de los genes (exones) que en su conjunto conforman el exoma humano y que supone alrededor de un 1-2% de todo el genoma, y el resto del genoma no codificante de proteínas constituido por: regiones no codificantes de los genes (intrones, región 3' y 5' UTR etc.), regiones reguladoras e intergénicas, regiones altamente repetidas (como los centrómeros, telómeros), otras regiones repetidas (como las duplicaciones segmentarias, o los 14.000 pseudogenes) y otros 22000 genes que no codifican para proteínas, sino para ARNs de importancia para la regulación (5-7). La variación genética entre seres humanos es de alrededor de un 0,1% de su genoma. Esta variación puede ser de distintos tipos: variación de un solo nucleótido o SNV, inserciones/deleciones (indel) y variación estructural (SV).

En este contexto, la MG a través del conocimiento de esta variación genética humana y del análisis e interpretación de su impacto en la salud, puede mejorar la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y la terapia de las enfermedades

NUEVOS AVANCES: CÓMO, CUALES Y PARA QUÉ

En el momento actual la MG ha alcanzado un nivel de desarrollo que permite su integración en la atención médica de rutina.

Los análisis genéticos son más accesibles y asequibles, y se utilizan de manera rutinaria para guiar decisiones clínicas, en todas las etapas de la vida. Algunos ejemplos de ello son los cribados de portadores de enfermedades recesivas o ligadas al X, entre parejas con deseo de procrear, el cribado preimplantacional (PGT-A) de aneuploidías (anomalías cromosómicas) en gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción humana asistida, el cribado prenatal no invasivo (DPNI) de aneuploidías en sangre materna a través del ADN circulante o el cribado neonatal.

Además, las pruebas genéticas diagnósticas (no cribados) dirigidas a personas de alto riesgo de presentar o transmitir enfermedades genéticas (monogénicas o cromosómicas), tanto preimplantacional, como prenatal o postnatalmente es accesible en nuestro SNS, o el diagnóstico genético del cáncer hereditario o somático (en el tumor) o el abordaje farmacogenético antes de prescribir ciertos fármacos para elegir el tipo y la dosis, personalizando los tratamientos

Algunos ejemplos actuales de la implementación de la MG en la práctica clínica son las enfermedades raras (EERR), algunas enfermedades comunes y particularmente las terapias, tanto las dirigidas contra dianas moleculares, como el diseño de fármacos a través del estudio de variabilidad genética, como la personalización y ajuste de los tratamientos mediante herramientas farmacogenéticas. Además, se están explorando nuevas fronteras, como la terapia génica y la edición genética, con el potencial de corregir defectos genéticos y tratar enfermedades de manera más precisa y eficaz que nunca antes.

Estudios recientes muestran como la tasa diagnóstica (validez clínica) ha mejorado, incrementándose muy significativamente, con la aplicación de la MG en EERR y más aún en enfermedades no diagnosticadas, siendo además coste-eficiente, por el ahorro significativo en tiempo, visitas médicas innecesarias y pruebas inútiles y costosas (305 428 US\$ vs 8 903 US\$)(12).

La utilidad clínica de la MG en el manejo de las EERR afecta a la posibilidad de implementar medidas preventivas, a la posibilidad de confirmar, modificar o excluir los diagnósticos, evitando pruebas diagnósticas (inútiles, cotosas, peligrosas), al seguimiento personalizado de la evolución prevista y las posibles manifestaciones adicionales, al valor pronóstico y a la posibilidad de realizar cambios terapéuticos, aplicando terapias nuevas u otras existentes. Además, tiene implicaciones familiares, permitiendo extender la prevención a terceros, mediante la Planificación reproductiva, la identificación de portadores etc.

En cuanto a las enfermedades comunes, la MG ha revelado que ciertas patologías, como la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular, la diabetes tipo 2, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer de mama, están influenciadas por una combinación de factores genéticos

y ambientales que permiten identificar grupos de personas en la población general con riesgos para esas enfermedades que triplican, cuadruplican o quintuplican los riesgos generales, aproximándose a los de las enfermedades monogénicas (13). Estos hallazgos resaltan la importancia de la medicina genómica en la identificación temprana de personas con riesgo elevado y la implementación de intervenciones preventivas personalizadas (14). Por ello la incorporación de algoritmos y de sistemas de PRS (puntaje de riesgo poligénico) mejorará la práctica clínica junto con el análisis de factores demográficos, ambientales y clínicos a dos niveles, para los clínicos: ayudando en la toma de decisiones clínicas en zona gris e identificando pacientes de alto riesgo previamente no reconocidos, y para los propios pacientes: apoyando los cambios en estilos de vida y su seguimiento. Además, a nivel de salud pública: refinando la estratificación población, y los programas epidemiológicos (15)

Medicina Genómica en 2024 y Más Allá

Según algunos autores (16), en el futuro próximo se prevé una expansión cuantitativa de la medicina genómica y algunos cambios cualitativos significativos entre los que cabe mencionar los siguientes:

Accesibilidad Global: Los esfuerzos destinados a hacer que el diagnóstico genético sea accesible en todo el mundo tienen el potencial de llevar a la detección temprana de enfermedades y a una mejora significativa en los resultados de la atención médica.

Mayor Aproximación a Enfermedades Comunes: La validación de los PRS para ciertas patologías y el establecimiento de perfiles de riesgo/protección en salud pública e individual representan un paso crucial hacia una mejor comprensión y abordaje de las enfermedades más comunes.

Integración de Datos Multiómicos: La integración de datos de genómica, proteómica y metabolómica ofrece una visión integral de la salud del paciente, lo que impulsará avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Expansión de las Terapias: Se prevé una expansión de las terapias dirigidas hacia diversas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, así como terapias avanzadas como las terapias génicas. Estos avances demandarán diagnósticos genéticos más precisos y rápidos para maximizar su efectividad.

Por otra parte, la disponibilidad de múltiples técnicas ómicas (17), el gran desarrollo de la computación (18) y las herramientas de inteligencia artificial (19) brindarán un conjunto completo, robusto y refinado de información sobre datos de salud de poblaciones e individuos facilitando y acelerando la MG y su impacto clínico

RETOS Y SOLUCIONES

A pesar de los avances, la Medicina Genómica aún se enfrenta una serie de retos importantes. Entre ellos se incluyen cuestiones éticas relacionadas con la privacidad y el uso de la información genética, así como desafíos técnicos y científicos en la interpretación de los datos genómicos y la integración de estos conocimientos en la práctica clínica (20)

Algunas de las claves para solventar estos desafíos son el desarrollo de estructuras que proporcionen soporte y recursos a la MG (reconocimiento de la especialidad de Genética, estructuración de los servicios, recursos tecnológicos, y desarrollo de la cartera de servicios en genética en el Sistema Nacional de Salud). El enfoque científico mediante estudios clínicos y evaluación de tecnología sanitaria, junto con el desarrollo de la investigación es igualmente necesario para conseguir un sistema sostenible en el tiempo. Situar al paciente como protagonista de estos procesos en los que confluyen profesionales de distintas disciplinas es la clave final para responder a estos retos

Por último, la colaboración interdisciplinaria entre científicos, médicos, bioeticistas y legisladores, estos retos pueden superarse para aprovechar plenamente el potencial de la Medicina Genómica en la mejora de la salud y el bienestar humano

BIBLIOGRAFÍA

- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171(4356): 737-738. doi: 10.1038/171737a0.
- Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 1956; 42: 1-6.
- The International Human Genome Mapping Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822): 860-921.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004; 431(7011): 931-945.
- Nurk S, Koren S, Rhie A et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44-53. doi: 10.1126/science.abj6987.
- Rhie A, Nurk S, Cechova M et al. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature*. 2023; 621: 344-354.
- Singh V, Pandey S, Bhardwaj A. From the reference human genome to human pangenome: Promise, promise and challenge. *Front Genet*. 2022; 13: 1042550. doi: 10.3389/fgene.2022.1042550.
- Attwaters M. Ancient migration and the modern genome. *Nat Rev Genet*. 2024; 25(3): 162.
- European Council Conclusion on personalised medicine for patients (2015/C 421/03). *Official Journal of the European Union*, 17.12.2015.
- National Human Genome Research Institute. Talking glossary of genomic and genetic terms. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Personalized-Medicine>
- NHS England Personalised Medicine Strategy, 2015; Board Paper. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/item5-board-29-09-15.pdf>
- Bick D, Jones M, Taylor SL et al. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet*. 2019; 0: 1-9.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018. 50: 1219-1224.
- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018; 19: 581-590.
- Lewis ACF, Perez EF, Prince AER et al. Patient and provider perspectives on polygenic risk scores: Implications for clinical reporting and utilization. *Genome Med*. 2022; 14: 114.
- <https://www.linkedin.com/pulse/molecular-diagnostics-market-2023-pioneering-medicine-bonny-johnathan>
- Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022; 23: 715-727.
- Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023; 388(13): 1201-1208. doi: 10.1056/NEJMra2302038. PMID: 36988595.
- Ng MY, Kapur S, Blizinsky KD et al. The AI life cycle: a holistic approach to creating ethical AI for health decisions. *Nat Med*. 2022; 28: 2247-2249. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01993-y>
- <https://www.phgfoundation.org/blog/new-national-genomics-healthcare-strategy/>

Si desea citar nuestro artículo:

Ayuso C. Retos Medicina Genómica. *An RANM*. 2024;141(02): 142-145. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev05

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE

NATURAL EVOLUTION OF TRICUSPID REGURGITATION

Ander Arteagoitia Bolumburu¹; Juan Manuel Monteagudo Ruiz¹; José Luis Zamorano Gómez¹

¹. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Palabras clave:

Insuficiencia tricúspide;
Ventrículo derecho;
Hipertensión pulmonar.

Keywords:

Tricuspid regurgitation;
Right ventricle;
Pulmonary
hypertension.

Resumen

La insuficiencia tricúspide (IT) es una enfermedad valvular prevalente que aumenta la mortalidad independientemente de otros factores cardíacos. Su gravedad se correlaciona con mayor mortalidad, pero su evolución depende del estado hemodinámico del paciente y no sigue un patrón lineal. La mayoría de estudios sobre IT son retrospectivos, limitando el análisis de su evolución y mejora. La falta de un protocolo de seguimiento estructurado contribuye a diagnósticos tardíos, complicando el tratamiento y aumentando la morbilidad.

Estudios indican que una progresión rápida de la IT se asocia con mayor mortalidad. Factores que contribuyen a la progresión incluyen la dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD), hipertensión pulmonar (HTP), fibrilación auricular y enfermedad renal crónica. La HTP prolongada induce remodelado maladaptativo en el VD, agravando la IT y creando un ciclo vicioso que empeora la función ventricular.

El tratamiento de la IT, principalmente quirúrgico, se recomienda en pacientes con IT grave que requieren cirugía valvular izquierda. Sin embargo, la cirugía aislada de la IT tiene recomendaciones limitadas debido a la alta mortalidad intrahospitalaria. Los tratamientos médicos se centran en la descongestión y el tratamiento de la enfermedad subyacente. Recientemente, han emergido tratamientos percutáneos como el TriClip, que muestran mejoras en la calidad de vida pero no diferencias significativas en mortalidad o hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

En conclusión, es crucial desarrollar estrategias de seguimiento más rigurosas para detectar la progresión de la IT y optimizar el momento de la intervención, mejorando así los resultados clínicos.

Abstract

Tricuspid regurgitation (TR) is a prevalent valvular disease that increases mortality regardless of other cardiac factors. Its severity correlates with higher mortality, but its progression depends on the patient's hemodynamic status and does not follow a linear pattern. Most studies on TR are retrospective, limiting the analysis of its natural progression and improvement. The lack of a structured follow-up protocol contributes to late diagnoses, complicating treatment and increasing morbidity.

Studies indicate that rapid progression of TR is associated with higher mortality. Factors contributing to its progression include right ventricular (RV) dilation and dysfunction, pulmonary hypertension (PH), atrial fibrillation, and chronic kidney disease. Prolonged PH induces maladaptive remodeling in the RV, worsening TR and creating a vicious cycle that deteriorates ventricular function.

The treatment of TR, primarily surgical, is recommended for patients with severe TR requiring left-sided valve surgery. However, isolated TR surgery has limited recommendations due to high in-hospital mortality. Medical treatments focus on decongestion and managing the underlying disease. Recently, percutaneous treatments like the TriClip have emerged, showing improvements in quality of life but no significant differences in mortality or heart failure hospitalizations.

In conclusion, it is crucial to develop more rigorous follow-up strategies to detect TR progression and optimize the timing of intervention, thereby improving clinical outcomes.

Autor para la correspondencia

Ander Arteagoitia Bolumburu
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100 · 28034 Madrid
E-Mail: ander.arteaigoitia@gmail.com

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La insuficiencia tricúspide (IT) es una de las enfermedades valvulares más prevalentes a nivel mundial (1). Un registro reciente sobre la prevalencia de enfermedad valvular en pacientes mayores de 65 años registró una prevalencia de valvulopatías moderadas a graves de reciente diagnóstico del 16%, siendo la IT la que presentó mayor prevalencia (7,2%) (2). Históricamente, la IT ha sido entendida como una enfermedad valvular secundaria a otras afecciones cardíacas, lo que la ha llevado a ser denominada como la “válvula olvidada”. Sin embargo, en 2004 Nath et al. publicaron el primer estudio en el que se relacionaba la presencia de IT moderada o grave con un aumento de mortalidad de los pacientes que la padecen, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI) y de la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) (3). Desde entonces, múltiples estudios han demostrado las implicaciones pronósticas negativas de esta enfermedad valvular, con tasas de mortalidad anuales de hasta el 10,2% de los pacientes con IT aislada (4).

Además de la presencia aislada de IT la menos moderada, la gravedad de la enfermedad valvular se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad, con una disminución progresiva de la supervivencia a medida que aumenta el grado de la valvulopatía (5). Tanto es así, que las actuales guías de práctica clínica recomiendan utilizar la clasificación extendida de cinco grados propuesta por Hahn et al (6) y Zamorano et al (7) en pacientes con IT que sean subsidiarios de recibir tratamiento percutáneo de la valvulopatía (Tabla 1). Dicha recomendación se fundamenta en el hecho de que estudios posteriores han

Tabla 1. Características ecocardiográficas y puntos de corte de la clasificación de 5 grados de la IT.

| | Leve | Moderada | Grave | Masiva | Torrencial |
|---------------------------------|---|--------------|----------|-------------------------|------------|
| Cualitativas | A medida de aumenta la severidad: mayor gap, prolapso o tethering; flujo regurgitante de mayor densidad y tamaño, ocupa más sístole y con doppler continuo triangular | | | | |
| Anchura VC, mm | <3 | 3 – 6,9 | 7 – 13,9 | 14 – 20,9 | >21 |
| ORE, mm2 (PISA) | <20 | 20 – 39 | 40 – 59 | 60–79 | ≥80 |
| Volumen regurgitante (mL)(PISA) | <30 | 30 – 44 | 45 – 59 | 60 – 74 | ≥75 |
| Fracción regurgitante, % | <15 | 16 – 49 | | ≥50 | |
| AVC 3D | - | - | 75-94.9 | 95-114.9 | ≥115 |
| Venas | Predominio | Aplanamiento | | Flujo sistólico inverso | |

La Tabla 1 representa los diferentes puntos de corte de parámetros ecocardiográficos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos utilizados para graduar la gravedad de la IT. La gravedad de la enfermedad valvular se clasifica en cinco grados, de menor a mayor: leve, moderada, grave, masiva y torrencial.

demostrado que el aumento en un grado en la gravedad en dicha clasificación está relacionado con peor pronóstico de los pacientes (8).

Sin embargo, la IT, a diferencia de otras enfermedades valvulares, no presenta un patrón de evolución lineal. Se trata de una enfermedad muy dependiente del estado hemodinámico y situación congestiva del paciente, pudiendo presentar incluso mejoría de la gravedad durante el periodo de seguimiento (9). Sin embargo, la mayoría de estudios publicados hasta la fecha se han realizado de manera retrospectiva, siendo un diseño poco sensible para la detección de pacientes que han presentado mejoría del grado de IT durante el seguimiento. Eso supone una limitación importante en el análisis fiable de la evolución natural de esta enfermedad. Por ello, las actuales guías de práctica clínica sobre el manejo de enfermedad valvular no establecen un protocolo estructurado de seguimiento de los pacientes con IT al menos moderada, dificultando su adecuado seguimiento (10).

Todo ello conlleva a que gran parte de los pacientes sean diagnosticados de esta enfermedad en estadios muy avanzados, con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca crónica de ventrículo derecho (VD) como la ascitis, edema de miembros inferiores, además de anorexia y astenia (11). Por ello, nos encontramos a pacientes con alta carga de comorbilidad y alteraciones hemodinámicas como HTP o disfunción de VD en el momento del diagnóstico; hallazgos que ensombrecen el pronóstico de esta enfermedad.

El desconocimiento de la historia natural de la IT sigue suponiendo un reto para el adecuado seguimiento y tratamiento de esta enfermedad valvular, sin que existan datos firmes sobre el adecuado manejo terapéutico de estos pacientes (12). Por ello, es muy importante analizar el patrón de evolución de esta valvulopatía; siendo especialmente interesante el análisis de los factores implicados en la progresión de la enfermedad y su verdadera velocidad de progresión.

PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE

El impacto de la IT al menos moderada como factor independiente de mortalidad ha sido ampliamente ratificado por estudios previos. Como ya se ha señalado, el efecto clínico deletéreo de esta valvulopatía se ha observado tanto en pacientes con IT aislada como en pacientes con IT secundaria a dilatación o disfunción de VD, la llamada IT secundaria ventricular, siendo este segundo grupo de peor pronóstico (13). Sin embargo, poco se ha estudiado la evolución de la gravedad de la IT a lo largo del tiempo y sus implicaciones pronósticas.

Hasta la fecha se han publicado tres estudios que han estudiado la progresión de la IT y su

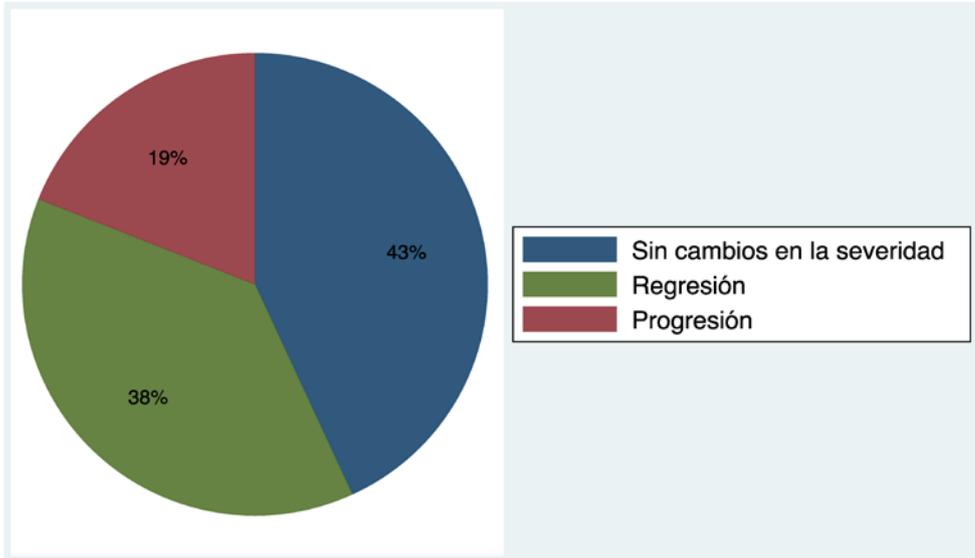
impacto en la supervivencia de los pacientes. El primero de dichos estudios es el publicado por Prihadi et al. en el año 2018 (14). Se trata de un estudio realizado en un único centro de Países Bajos en el que se siguió retrospectivamente a una cohorte de 1000 pacientes con el diagnóstico de IT moderada a grave en el estudio ecocardiográfico inicial. Posteriormente analizaron de manera retrospectiva el tiempo transcurrido desde algún estudio ecocardiográfico de dichos pacientes con IT mínima o leve; dividiendo a los pacientes en cuartiles según el intervalo de tiempo transcurrido entre los estudios ecocardiográficos. Dicho estudio se centró en determinar la velocidad de progresión de IT moderada o de mayor gravedad y sus implicaciones pronósticas. Se observó que los pacientes con desarrollo de IT precoz ($\leq 1,2$ años) presentaban mayor mortalidad que el resto de grupos; además, el desarrollo más precoz de IT al menos moderada estaba relacionado con aumento de mortalidad global (HR: 1,09; IC: 1,06-1,11; $p < 0,001$).

Posteriormente, Mutlak et al. publicaron un estudio retrospectivo de 1552 p pacientes con IT mínima o leve y estudiaron la progresión a IT moderada a grave en dicha cohorte (15). Durante una mediana de seguimiento de 38 meses el 18,8% de la cohorte presentó progresión de la IT. En dicho estudio, se observó que la progresión de la IT estaba determinada por factores relacionados con el aumento de presiones de llenado de cavidades izquierdas, como la presión arterial pulmonar (PAP) o dilatación de aurícula izquierda, la fibrilación auricular (FA) y la edad.

El último estudio publicado en el año 2021 por Bannehr et al. estudió a 1650 pacientes consecutivos sometidos a estudios ecocardiográficos por cualquier causa (16). La distribución de la enfermedad valvular en dicha cohorte fue la siguiente: sin IT el 14,1%; leve en el 63,8%; moderada en el 17,4% y grave en el 4,7%. Durante un seguimiento medio de 1090 días, el 28,4% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad valvular. Además de la IT inicial, los pacientes que mostraron progresión de IT presentaron mayor mortalidad (HR: 1,44; 95% CI: 1,11-1,81; $p = 0,006$).

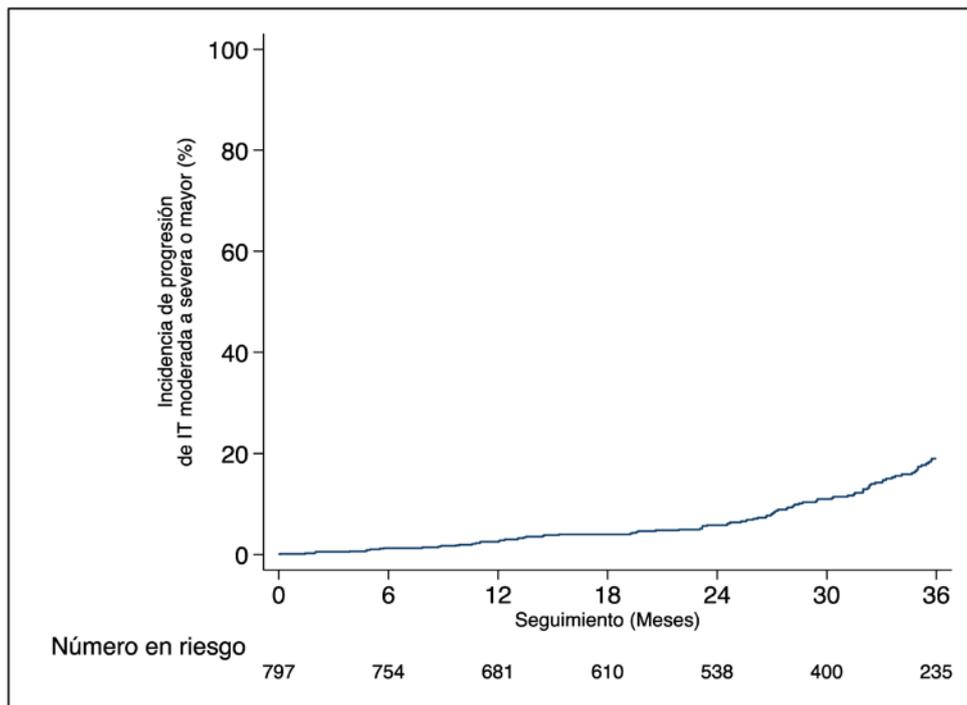
Recientemente nuestro grupo ha analizado la historia natural de esta enfermedad (17). Para ello, realizamos un estudio prospectivo multicéntrico con un registro en el que se incluyeron 1442 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 2,3 años, 181 pacientes (19%) presentaron progresión de la enfermedad valvular, mientras que 361 pacientes (38%) presentaron regresión de la misma y un 43% de los pacientes permaneció estable (Figura 1). Los pacientes con IT moderada presentaron una velocidad de progresión de la enfermedad de 4,9%, 10,1%, y 24,8% al año, dos años y tres años de seguimiento respectivamente (Figura 2). Durante el seguimiento fallecieron 105 pacientes (11,1%), siendo por causa cardiovascular en 36 de ellos (3,8%). Además, el 22,2% de los pacientes fueron hospitalizados por

Figura 1. Diagrama de sectores con los porcentajes de pacientes según la evolución del grado de IT durante el seguimiento. Adaptado de Arteagoitia-Bolumburu et al. (17)



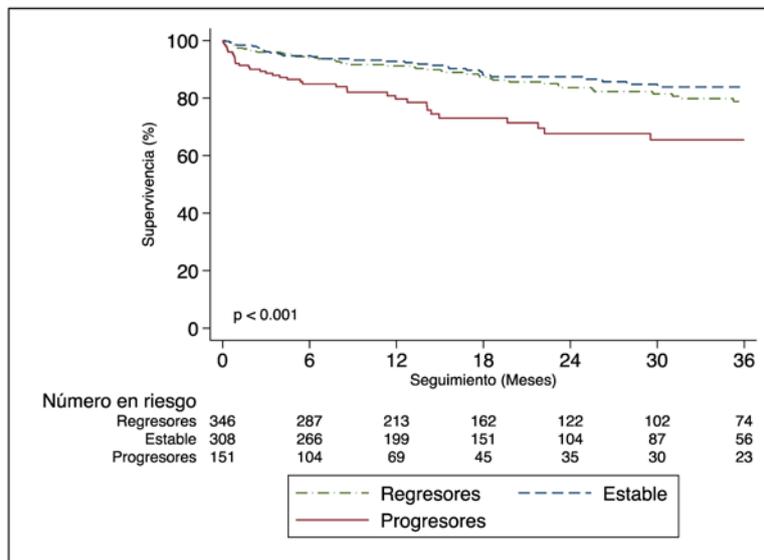
La Figura 1 refleja la evolución de la gravedad de la insuficiencia tricúspide durante el seguimiento. 181 pacientes (19%) presentaron progresión de la enfermedad valvular, mientras que 361 pacientes (38%) presentaron regresión de la misma y un 43% de los pacientes permaneció estable

Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan Meyer con incidencia acumulada de progresión de IT moderada a IT al menos grave durante el seguimiento. Adaptado de Arteagoitia-Bolumburu et al. (17)



En la Figura 2 se refleja la velocidad de progresión de la IT durante el seguimiento de los pacientes 4,9% 10,1%, 24,8% al año, dos años y tres años de seguimiento respectivamente

Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer ilustrando la supervivencia libre de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca según el patrón de progresión de IT. Adaptado de Arteagoitia-Bolumburu et al. (17)



En la Figura 3 compara la supervivencia libre de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca de los pacientes según la evolución de la IT. Como se observa, hay un aumento de la incidencia de dichos eventos en los pacientes que presentan progresión de la enfermedad durante el seguimiento: durante el seguimiento (36,7%vs. 23,1%vs. 24,2%, respectivamente; $p < 0,001$)

insuficiencia cardíaca y 316 pacientes (25,2%) desarrollaron FA. Los pacientes con progresión de la enfermedad valvular presentaron un mayor riesgo del objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardíaca respecto a los que presentaron el mismo grado durante el seguimiento y a aquellos en los que se observaba una regresión (36,7% vs. 23,1% vs. 24,2%, respectivamente; $p < 0,001$) (Figura 3).

FACTORES DETERMINANTES DE PROGRESIÓN

Se han reportado determinantes de progresión de la enfermedad valvular en diferentes escenarios clínicos. En pacientes con HTP, la dilatación y mayor esfericidad del VD, la dilatación del anillo y el "tenting" (término inglés que hace referencia a la morfología valvular en tienda de campaña observada en insuficiencias valvulares) anular se han relacionado con la progresión de la enfermedad (18). Lo mismo ocurre en pacientes con FA, en los que una mayor dilatación de anillo tricúspide, el "tethering" o estiramiento valvular, la dilatación de aurícula izquierda y el remodelado de VD se han relacionado con la progresión de la IT (19). Además de determinantes ecocardiográficos en situaciones clínicas concretas, una mayor edad, el sexo femenino, la presencia de dispositivos de estimulación intracardiaca y la FA se han

relacionado con la progresión de la enfermedad (14, 15, 17, 20).

Situaciones que predisponen o son consecuencia clínica de un aumento de la congestión sistémica también se han relacionado con la progresión de la IT, tales como la enfermedad renal crónica o una peor clase funcional de la NYHA(17). De la misma manera, la presencia de HTP o la dilatación del VD también se han relacionado con la progresión de la enfermedad (15, 17). Dichos hallazgos concuerdan con el conocimiento actual de la enfermedad, ya que a día de hoy se recomienda la división de la IT secundaria en auricular y ventricular (6). Esta recomendación se basa en el hallazgo de que los pacientes con IT secundaria a la dilatación/disfunción de VD debido a enfermedad cardíaca de ventrículo izquierdo (VI) o HTP presentan un peor pronóstico y progresión de la enfermedad(21).

IMPACTO HEMODINÁMICO DE LA INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE

La IT secundaria engloba hasta el 80% de los casos. Además, en el subgrupo de IT secundaria, los pacientes con IT secundaria a dilatación/disfunción de VD suponen hasta el 70- 80% de los casos (9), lo que se denomina IT ventricular. La mayoría de las veces, la dilatación ventricular es secundaria a HTP, ya sea precapilar (es decir, secundaria

a patologías cardíacas izquierdas crónicas que generan retrógradamente al remodelado vascular pulmonar) o postcapilar.

La HTP prolongada induce un remodelado maladaptativo en el VD, afectando principalmente la pared anterolateral a nivel medio ventricular. Debido a esta deformación de la pared anterolateral, el músculo papilar anterior se desplaza a una posición más caudal, lo que lleva posteriormente a la restricción de las valvas de la válvula tricúspide. A medida que la IT empeora, el VD se dilata más y presenta mayor disfunción, lo que lleva a un aumento en la presión diastólica del VD y un desplazamiento del septo interventricular hacia el VI. Como resultado de la interdependencia ventricular, este desplazamiento puede comprimir el VI, aumentando la presión diastólica del mismo, exacerbando la HTP y contribuyendo a un mayor remodelado maladaptativo del VD. Además, el desplazamiento de los músculos papilares y la restricción de las valvas de la válvula tricúspide pueden aumentar con el desplazamiento del septo interventricular, creando un círculo vicioso de "insuficiencia tricúspide generada por insuficiencia tricúspide" (22).

Las implicaciones pronósticas negativas de la HTP y la disfunción del VD en pacientes con insuficiencia tricúspide han sido ampliamente documentadas en la literatura (23, 24). De manera similar, se ha demostrado que los pacientes con HTP o disfunción de VD acompañadas de IT moderada o de mayor gravedad presentan una mayor mortalidad (25). Dichos hallazgos confirman la interacción existente entre la hemodinámica del corazón izquierdo, vascularización pulmonar, VD y válvula tricúspide.

Por ello, la correcta valoración de la HTP y de la función ventricular resulta imprescindible para el adecuado manejo de estos pacientes (9). En los últimos años, se han propuesto diferentes parámetros ecocardiográficos que relacionan la función del VD con la presión sistólica pulmonar, lo que se ha denominado el acoplamiento ventrículo-arterial. Si bien existen diferentes métodos y parámetros para su análisis, el valor de mayor validación en la actualidad es el calculado mediante el cociente de la función de VD mediante TAPSE y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en mmHg estimada por el gradiente tricúspide. La alteración de dicho valor, ha demostrado un peor pronóstico en los pacientes con IT secundaria, además de conferir peor pronóstico a los pacientes con HTP (26, 27).

Siguiendo con los cambios fisiopatológicos subyacentes a la progresión de la IT, los pacientes con IT basales más graves presentan mayores volúmenes de aurícula izquierda y menores volúmenes de VI (17). Además, los pacientes con progresión de IT presentan basalmente menores volúmenes de VI y mayor FEVI (15). Los pacientes con progresión de IT van a presentar una mayor dilatación de dichas cavidades durante el seguimiento, además de deterioro de la función del VI (17). Todo ello es consistente con los hallazgos recientes en la

comprensión de la IC con FEVI preservada como factor con influencia tanto en la gravedad como en la progresión de la IT (28-30).

REGRESIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD VALVULAR

Como en toda enfermedad valvular, el tratamiento de la IT se basa en la disminución de la gravedad y regresión de la misma, intentando modificar de esta manera el curso natural de la enfermedad, siendo la intervención valvular el tratamiento de elección. Sin embargo, en el caso de la IT, las guías de práctica clínica únicamente otorgan la clase de recomendación I con nivel de evidencia C a la cirugía de la válvula tricúspide en pacientes con IT grave primaria o secundaria que vayan a ser sometidos a cirugía valvular izquierda (10, 31). Este grado de recomendación se basa en el efecto beneficioso sobre el remodelado de VD y mejoría clínica descrita en dichos pacientes (32).

Respecto a la indicación de cirugía de la IT aislada, las guías de práctica clínica difieren. Las guías europeas extienden la clase de recomendación I y nivel de evidencia C a pacientes con IT aislada grave sintomática que no presenten disfunción grave de VD o HTP grave (31). Mientras tanto, las guías americanas dan una clase de recomendación IIa y nivel de evidencia C a la cirugía de estos pacientes (10). Esta diferencia en la indicación quirúrgica está basada en la alta mortalidad intrahospitalaria descrita en pacientes sometidos a cirugía valvular tricúspide, estimada en un 10-12 % debido a la alta carga de comorbilidad y estadios avanzados de la enfermedad en el momento de la intervención (33). Sin embargo, registros más actuales del año 2019 con pacientes que cumplían criterios de inclusión más estrictos reportan una mortalidad quirúrgica del 3,1%; lo que supondría una menor mortalidad comparada con el tratamiento médico. Esta mejoría en la supervivencia puede ser debido a que se ha demostrado que factores como la disfunción del VD, la sintomatología derivada de la misma y la etiología ventricular de la IT están relacionadas con una mayor mortalidad perioperatoria (23,35).

En el extremo opuesto, el tratamiento médico de la IT se basa en el manejo de la congestión e intentar enlentecer el deterioro del VD mediante el uso de diuréticos (IIa) (31). En pacientes con IT secundaria, el tratamiento tiene como pilar fundamental tratar la enfermedad primaria subyacente: el bloqueo neurohormonal en los pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, los vasodilatadores pulmonares en pacientes con HTP o el control del ritmo en pacientes con FA. Sin embargo, ninguna de estas terapias ha demostrado a día de hoy modificar la historia natural de la enfermedad y no debería retrasar la intervención valvular (36)

Por ello, nos encontramos ante un escenario clínico difícil: pacientes en estadios muy avanzados de la enfermedad y alto riesgo quirúrgico en los que el

tratamiento médico se basa en el tratamiento de la causa subyacente y el alivio de síntomas. Ante este escenario, con intención de detener o enlentecer la historia natural de la IT, hemos asistido a la proliferación de tratamientos percutáneos en los últimos años. Se han desarrollado diferentes técnicas de reparación y reemplazo percutáneo; la anuloplastia percutánea, las prótesis ortotópicas, prótesis heterotópicas y los dispositivos de reparación borde a borde. Entre ellos, los dispositivos de reparación borde a borde son los más utilizados hasta la fecha, disponiendo de mayor evidencia sobre su efecto (12).

Entre los estudios realizados con el dispositivo de reparación borde a borde TriClip™ (Abbot Structural Heart) merece mención especial el ensayo clínico TRILUMINATE (37). Este ensayo clínico aleatorizó a 350 pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o mayor a recibir tratamiento médico óptimo (TMO) o reparación de la válvula tricúspide con el dispositivo TriClip. La IT inicial de dichos pacientes era grave o mayor en el 94% de ellos (grave en 29%; masiva en 29% y torrencial en el 37%). El objetivo primario fue un objetivo combinado jerárquico de muerte por cualquier causa o cirugía de válvula tricúspide, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora en la calidad de vida según el cuestionario de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Cabe destacar que el 87% de los pacientes en el grupo TEER no tenía insuficiencia tricúspide mayor que moderada en el seguimiento a 30 días. Sin embargo, los resultados no mostraron diferencias significativas en la mortalidad a 1 año o las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (tasa anualizada de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, 0,21 eventos por paciente al año en el grupo del dispositivo frente a 0,17 eventos por paciente al año en el grupo TMO). El objetivo primario fue favorable al grupo de TriClip (HR: 1,48; IC del 95%, 1,06-2,13; $p=0,02$) únicamente por la mejora en la puntuación de calidad de vida del KCCQ en el grupo del dispositivo en comparación con el grupo de TMO (aumento de 12 puntos frente a 0,6 puntos, respectivamente; $p<0,001$), con una mayor mejora en la calidad de vida cuando la IT residual era moderada o menor o si había una reducción de >1 grado en la IT.

Dos estudios recientemente publicados en pacientes con IT al menos moderada sometidos a terapias borde a borde sí confieren mejoría en la mortalidad global a los pacientes con IT moderada o de menor grado tras el procedimiento (38, 39). Sin embargo, se trata de estudios de un solo brazo en los que se comparan pacientes según la IT residual, en el que otros parámetros como la enfermedad renal crónica y el TAPSE estuvieron relacionados con la mortalidad (39). Por tanto, parece que la regresión de la gravedad de la IT podría mejorar el estado clínico de estos pacientes. Sin embargo, falta evidencia sobre el verdadero impacto pronóstico de la regresión del grado de IT en estos pacientes.

La IT es una enfermedad de alta prevalencia mundial y se asocia con un peor pronóstico.

Nuestro conocimiento limitado sobre la fisiopatología subyacente, la evolución y el ritmo de progresión de esta enfermedad, así como la escasa evidencia sobre la eficacia de la terapia médica, resultan en que los pacientes sean remitidos a procedimientos valvulares en etapas avanzadas, incrementando significativamente el riesgo de efectos adversos.

Posiblemente debido a esta razón, las guías de práctica clínica no establecen un periodo adecuado de seguimiento para los pacientes con IT, a diferencia de lo que ocurre con la insuficiencia mitral o la estenosis aórtica. A día de hoy disponemos de evidencia sobre el impacto pronóstico negativo de la progresión tricúspide y su perjudicial efecto hemodinámico. Sin embargo, carecemos de herramientas adecuadas para el seguimiento efectivo de estos pacientes, lo que nos impide detectar la progresión de la enfermedad y caracterizar con mayor precisión el balance riesgo-beneficio de aquellos que podrían beneficiarse de la cirugía valvular tricúspide o de procedimientos percutáneos.

En conclusión, es necesario desarrollar estrategias y herramientas que permitan un seguimiento más riguroso de los pacientes con IT, para detectar oportunamente la progresión de la enfermedad y así optimizar el momento de la intervención, minimizando los riesgos y mejorando los resultados clínicos.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

AGRADECIMIENTOS

Nuestro estudio fue apoyado por el Instituto de Salud Carlos III, PI20/01206.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vieitez JM, Monteagudo JM, Mahia P et al. New insights of tricuspid regurgitation: a large-scale prospective cohort study. *Eur Heart J-Card Img.* 2021; 22(2): 196-202.
2. Gössl M, Stanberry L, Benson G et al. Burden of undiagnosed valvular heart disease in the elderly in the community. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023; 16(8): 1118-1120.
3. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(3): 405-409.
4. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J et al.

- Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(3): 433-442.
5. Offen S, Playford D, Strange G, Stewart S, Cellermaier DS. Adverse prognostic impact of even mild or moderate tricuspid regurgitation: Insights from the national echocardiography database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022; 35(8): 810-817.
 6. Hahn RT, Lawlor MK, Davidson CJ et al. Tricuspid Valve Academic Research Consortium definitions for tricuspid regurgitation and trial endpoints. *Eur Heart J*. 2023; 44(43): 4508-4532.
 7. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J-Card Img*. 2017; 18(12): 1342-1343.
 8. Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA et al. Prognostic implications of a novel algorithm to grade secondary tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14(6):1085-1095.
 9. Hahn RT. Tricuspid regurgitation. *N Engl J Med*. 2023; 388(20): 1876-1891.
 10. Otto C, Nishimura R, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: a report of the American College of Cardiology, American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(4): 450-500.
 11. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(20): e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560.
 12. Maisano F, Hahn R, Sorajja P, Praz F, Lurz P. Transcatheter treatment of the tricuspid valve: Current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2024; 45(11): 876-894.
 13. Gavazzoni M, Heilbron F, Badano LP et al. The atrial secondary tricuspid regurgitation is associated to more favorable outcome than the ventricular phenotype. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 1022755.
 14. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: New insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018; 39(39): 3574-3581.
 15. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk factors for the development of functional tricuspid regurgitation and their population-attributable fractions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(8): 1643-1651.
 16. Bannehr M, Edlinger CR, Kahn U et al. Natural course of tricuspid regurgitation and prognostic implications. *Open Heart*. 2021; 8(1): e001529.
 17. Arteagoitia Bolumburu A, Monteagudo Ruiz JM, Mahia P et al. Determinants of tricuspid regurgitation progression and its implications for adequate management. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024; 17(6): 579-591. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.10.006.
 18. Medvedofsky D, Aronson D, Gomberg-Maitland M et al. Tricuspid regurgitation progression and regression in pulmonary arterial hypertension: Implications for right ventricular and tricuspid valve apparatus geometry and patients outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(1): 86-94.
 19. Park JH, Shin SH, Lee MJ et al. Clinical and echocardiographic factors affecting tricuspid regurgitation severity in the patients with lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 23(3): 136.
 20. Shiran A, Najjar R, Adawi S, Aronson D. Risk factors for progression of functional tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*. 2014; 113(6): 995-1000.
 21. Bombace S, Fortuni F, Viggiani G et al. Right heart remodeling and outcomes in patients with tricuspid regurgitation: a literature review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024 ;17(6): 595-606. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.12.011.
 22. Davidson LJ, Tang GHL, Ho EC et al. The tricuspid valve: a review of pathology, imaging, and current treatment options: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149(22): e1223-e1238. doi: 10.1161/CIR.0000000000001232.
 23. Dietz MF, Prihadi EA, Van Der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC-Heart Fail*. 2020; 8(8): 627-636.
 24. Saeed S, Smith J, Grigoryan K, Urheim S, Chambers JB, Rajani R. Impact of pulmonary hypertension on outcome in patients with moderate or severe tricuspid regurgitation. *Open Heart*. 2019; 6(2): e001104.
 25. Chen L, Larsen CM, Le RJ et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J*. 2018; 12(4): 1572-1580.
 26. Fortuni F, Butcher SC, Dietz MF et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling in secondary tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*. 2021; 148: 138-145.
 27. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; 43(38): 3618-3731.
 28. Baratto C, Caravita S, Corbetta G et al. Impact of severe secondary tricuspid regurgitation on rest and exercise hemodynamics of patients with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1061118.
 29. 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.
 30. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(18): 1810-1834.
 31. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43(7): 561-632.

32. Van De Veire NR, Braun J, Delgado V et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *The J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(6): 1431-1439.
33. Scotti A, Sturla M, Granada JF et al. Outcomes of isolated tricuspid valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 5,316 patients from 35 studies. *EuroIntervention.* 2022;18(10): 840-851.
34. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH et al. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg.* 2019; 108(1): 11-15.
35. Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B et al. Isolated tricuspid valve surgery: Impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J.* 2020; 41(45): 4304-4317.
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-3726.
37. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med.* 2023; 388(20): 1833-1842.
38. Lurz P, Rommel KP, Schmitz T et al. Real-world 1-year results of tricuspid edge-to-edge repair from the bRIGHT study. *J Am Coll Cardiol.* 2024;S0735109724072073.
39. Dreyfus J, Taramasso M, Kresoja KP, Omran H, Iliadis C, Russo G, et al. Prognostic Implications of Residual Tricuspid Regurgitation Grading After Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2024 ; 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.006>
40. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017; 30(4): 303-371.
41. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J et al. Multimodality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J-Card Img.* 2022; 23(5): e171-232.

Si desea citar nuestro artículo:

Arteagoitia Bolumburu A, Monteagudo Ruiz JM, Zamorano Gómez JL. Evolución de la insuficiencia tricúspide. *An RANM.* 2024;141(02): 146–154. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev06

REVISIÓN

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS OBESIDADES INFANTILES

UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHILDHOOD OBESITIES

Gabriel Á. Martos-Moreno^{1,2,3}; Jesús Argente^{1,2,3,4}

1. Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid.
2. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.
3. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.
4. IMDEA Research Institute on Food and Health Sciences. UAM + CSIC.

Palabras clave:

Obesidad infantil;
 Diagnóstico;
 Obesidad genética;
 Obesidad sindrómica;
 Tratamiento farmacológico.

Keywords:

Childhood obesity;
 Diagnosis;
 Genetic obesity;
 Syndromic obesity;
 Pharmacological treatment.

Resumen

La elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil determinan que esta última constituya uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro país en los Servicios de Pediatría, tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria, así como de derivación para valoración especializada en las consultas de Endocrinología Pediátrica.

Adicionalmente, el desarrollo cada vez más frecuente, de formas muy graves (incluso extremas) de obesidad antes de alcanzar la edad adulta, en muchos casos de inicio precoz (incluso desde los primeros meses de vida), ha provocado el incremento de los esfuerzos investigadores dirigidos, no solo al diagnóstico de entidades etiológicas específicas subyacentes a la acumulación excesiva de tejido adiposo, sino también al desarrollo de tratamientos farmacológicos aplicables a las distintas etiologías de la enfermedad durante la edad pediátrica. Dichos tratamientos farmacológicos, necesariamente, precisan ir acompañados de la corrección del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyacente en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectados de obesidad (constituyendo, por tanto, aún el elemento fundamental de su terapia en el momento actual).

En este artículo se actualizarán las estrategias diagnósticas disponibles para establecer el diagnóstico diferencial etiológico de las diferentes obesidades infanto-juveniles, ya sean ocasionadas por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes. Asimismo, se revisará el estado actual de las opciones terapéuticas disponibles en la edad pediátrica para el tratamiento de la obesidad con particular hincapié en los tratamientos farmacológicos disponibles, ya de forma específica ante la presencia de entidades diagnósticas bien definidas, ya de forma no específica, en ausencia de un diagnóstico etiológico confirmatorio.

Abstract

The high prevalence of overweight and obesity in the infant and adolescent population has resulted in the latter being one of the most frequent reasons for consultation in our country in Pediatric Offices, both in primary care and in hospital care, as well as for referral for specialized evaluation in pediatric endocrinology consultations.

In addition, the increasingly frequent development of very severe (even extreme) forms of obesity before reaching adulthood, in many cases with early onset including even from the first months of life, has led to increased research efforts aimed not only to the diagnosis of specific etiological entities underlying the excessive accumulation of adipose tissue, but also to the development of pharmacological treatments applicable to the different etiologies of the disease during the pediatric age. These pharmacological treatments necessarily need to be accompanied by correction of the imbalance between energy intake and expenditure present in almost all children and adolescents suffering from obesity by modifications in diet and exercise.

This article will update the diagnostic strategies available to establish the etiological differential etiological diagnosis of the different childhood and adolescent obesities, whether they are caused by genetic (syndromic or not), endocrinological, or secondary to other underlying conditions. We will also review the current status of the therapeutic options available in the pediatric age group for the treatment of obesity with particular emphasis on the pharmacological treatments available, either specifically in the presence of well-defined diagnostic entities or non-specifically, in the absence of a confirmatory etiological diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se puede definir como la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño ya durante el periodo infanto-juvenil y que determina un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas en etapas posteriores de la vida y mortalidad precoz(1).

Esta definición se basa en un rasgo fenotípico (el exceso del tejido adiposo) y en las consecuencias que reporta al paciente dicha excesiva acumulación de grasa corporal; sin embargo, el diagnóstico de obesidad y de la gravedad de la misma se fundamenta (aún a día de hoy) en la estimación indirecta del contenido graso corporal por medio del índice de masa corporal (IMC) y, con menor frecuencia en la práctica clínica, en la medición directa de la cantidad corporal de grasa(2).

Como cualquier parámetro antropométrico en el periodo infanto-juvenil, es preciso el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales, estableciéndose una intensa controversia a este respecto, pese a los intentos de unificación de distintas instituciones internacionales, sin haberse alcanzado un consenso mundial. En nuestro medio, la Guía de práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud para la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantil vigente en el momento de redacción de este artículo sugiere el empleo de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC (referencias poblacionales de Hernández y colaboradores del año 1988) para la definición de sobrepeso y obesidad, respectivamente(3).

Del mismo modo, a diferencia de la edad adulta, tampoco existe consenso actualmente acerca de la definición del concepto de obesidad mórbida en este periodo vital, proponiéndose los límites de +3 SDS de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como potenciales definiciones de la misma o, más recientemente, el empleo del porcentaje respecto al percentil 95 de IMC para edad y sexo con el fin de estratificar la gravedad de la obesidad infanto-juvenil (Clase II: IMC > 120% y Clase III: > 140% del p95)(4). Sin embargo, no siempre un mayor exceso de tejido adiposo (o un mayor IMC) determina una mayor gravedad de la obesidad o afectación del niño por la misma. Por este motivo, se ha postulado basar la estimación de la gravedad de la obesidad en la cantidad e intensidad de repercusiones negativas que la misma determina en el niño y no en la cuantificación del exceso de tejido adiposo. Esta propuesta, adaptada del modelo de Edmonton para valoración de la obesidad en pacientes adultos(5), analiza cuatro apartados (repercusión metabólica, mecánica, mental y sobre las relaciones con el medio) estableciendo cuatro fases de menor (fase 0) a mayor (fase 3) repercusión de la obesidad sobre la salud global del paciente(6).

Es precisamente la existencia de formas graves de obesidad, ya por exceso extremo de tejido adiposo (que necesariamente determina limitaciones al paciente en determinados aspectos funcionales de su vida cotidiana), ya por la presencia de comorbilidades graves, lo que ha determinado un esfuerzo investigador y económico muy importante en los pasados años destinado al desarrollo de medicaciones aplicables en el periodo infanto-juvenil cuyo uso coadyuvante permita mejorar los resultados terapéuticos obtenidos exclusivamente mediante recomendaciones de control de la ingesta y optimización de la actividad física.

De forma paralela y bidireccionalmente complementaria a la investigación de estos agentes farmacológicos, el estudio de entidades nosológicas específicas subyacentes a las formas graves o extremas de obesidad ha dado como resultado el reconocimiento de un conjunto de patologías de etiología heterogéneas que comparten dicho rasgo fenotípico. Por consiguiente, en el momento actual, no podemos considerar la obesidad como un diagnóstico *per se*, sino que ante un niño o adolescente que la presenta es menester establecer un desarrollando diagnóstico diferencial entre las potenciales causas subyacentes, tal y como se hace ante cualquier otra enfermedad, planteando una secuencia diagnóstica estructurada e individualizada ante la evidencia de la existencia de distintos tipos de "obesidades".

La actualización acerca de la secuencia diagnóstica más adecuada ante cada caso de obesidad infanto-juvenil y sobre los recursos terapéuticos disponibles en el momento actual constituirá el cuerpo de este artículo de revisión.

CUERPO DE LA REVISIÓN

2.1) Diagnóstico etiológico de las obesidades pediátricas:

En el diagnóstico diferencial etiológico de las obesidades infanto-juveniles deben considerarse potenciales entidades genéticas (asociadas o no a estigmas malformativos o sindrómicos) o endocrinológicas subyacentes que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, vamos identificando y diagnosticando con más frecuencia en la misma medida en que progresan nuestros conocimientos fisiopatológicos de estas enfermedades(1,2,7,8). Es menester considerar las intervenciones terapéuticas, ya sean locales en el área hipotálamo-hipofisaria, donde radica el control de la homeostasis energética, ya sean sistémicas mediante el empleo de fármacos que influyan sobre ésta (en ambos casos con instauración rápida de la obesidad y el antecedente de la acción terapéutica), así como enfermedades crónicas determinantes de una incapacidad o limitación relevante de la actividad física y del gasto energético (con instauración progresiva de la obesidad)(4,7,8).

No obstante, aún no es posible establecer un diagnóstico etiológico unívoco en la mayor parte de los pacientes, habiéndose empleado tradicionalmente términos como "común" o "exógena" para definir a esta entidad, cuando realmente debería constituir un diagnóstico de exclusión, tras haber descartado el resto de posibles etiologías de la obesidad. Así las cosas, este grupo mayoritario de pacientes están afectados, por tanto, de una forma idiopática de obesidad en la que, no por no poder identificar su causa subyacente implica que ésta no exista(2). Con frecuencia, en estos casos, que son los más prevalentes, se atribuye el desarrollo de obesidad exclusivamente al desequilibrio entre ingesta y consumo de energía; sin embargo, este desequilibrio habitualmente está presente en la mayoría de pacientes (también en los que tienen una causa subyacente diagnosticable), así como en pacientes con normopeso, mostrando una gran variabilidad interindividual en su influencia sobre la acumulación de tejido adiposo de cada persona. Esta variabilidad interindividual acontece, en gran medida, en las diferencias interindividuales asimismo existentes en la expresión de cientos de genes relacionados

con el control de la homeostasis energética y el peso corporal (9). En consecuencia, la obesidad en este subgrupo de pacientes se puede definir como idiopática o **poligénica**.

En esta estrategia de diagnóstico diferencial etiológico de la obesidad infanto-juvenil, hay algunos elementos de la instauración y evolución de la enfermedad que necesariamente deben ser incluidos en la historia clínica del paciente, así como datos de su exploración clínica que resultan indispensables para la correcta orientación diagnóstica de los mismos.

En revisiones anteriores(1,2) hemos insistido en la enorme importancia que cobra la realización de una historia clínica y exploración físicas exhaustivas y orientadas al motivo de consulta, en este caso la obesidad, detallando los aspectos más relevantes a incluir en las mismas tanto para intentar establecer el diagnóstico etiológico como para plantear la intervención terapéutica más adecuada a cada paciente. En relación con el primer objetivo (diagnóstico etiológico) son muy relevantes las

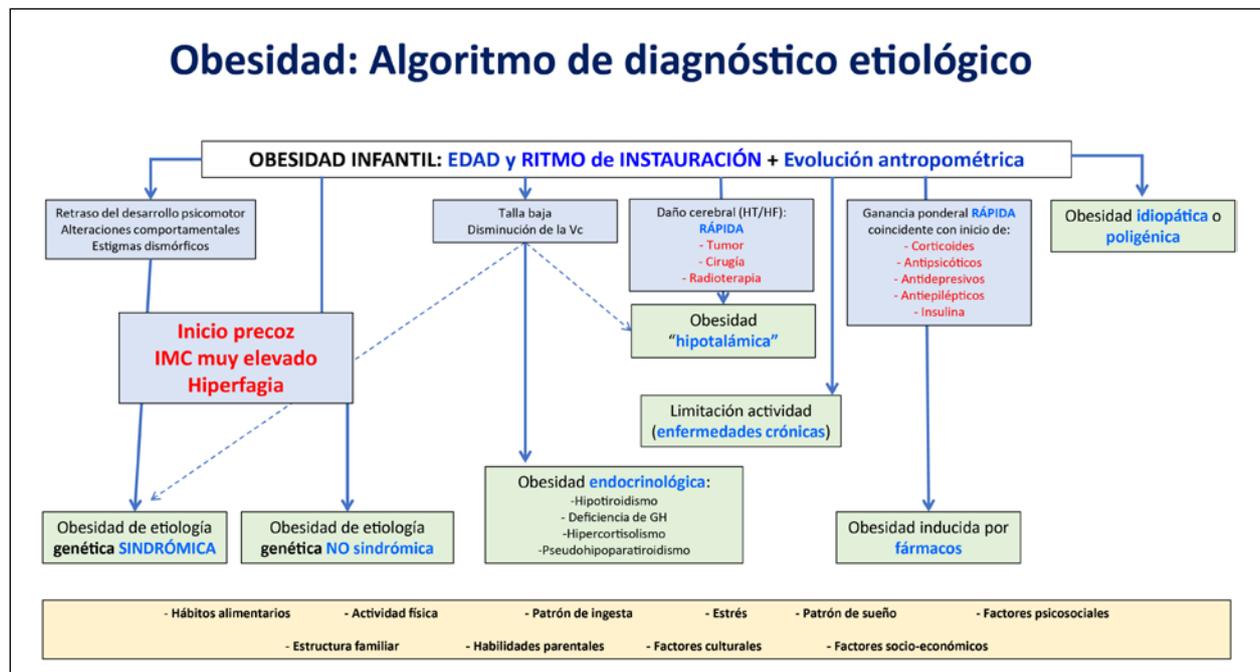


Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico etiológico de la obesidad infantil basado en las características del paciente, en la edad y ritmo de ganancia ponderal y en la evolución del crecimiento longitudinal (adaptado de August GP, et al. [8]). Ante la presencia de obesidad, si coexisten retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones comportamentales o estigmas dismórficos, se debe sospechar una obesidad genética en el contexto de un síndrome polimalformativo. En estos casos, la obesidad suele ser de inicio precoz, con IMC muy elevado y acompañada de hiperfagia. Estas tres últimas características, en ausencia de alteraciones neuropsicológicas ni estigmas malformativos, son frecuentes en la obesidad de etiología genética no sindrómica. La disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja son frecuentes en las causas endocrinológicas de obesidad, (también frecuentes en las entidades sindrómicas y en la patología hipotalámica [líneas discontinuas]). En otras causas de obesidad con un desencadenante habitualmente constatable, patología hipotalámica o iatrogenia sobre esta región anatómica o empleo de agentes farmacológicos, el ritmo de ganancia ponderal suele ser rápido, mientras que en aquellos casos en los que la obesidad es secundaria a una enfermedad crónica con limitación de la actividad física, la instauración de la misma suele ser progresiva. La etiología idiopática o poligénica de la obesidad quedaría como un diagnóstico de exclusión en el que no resulta posible el establecimiento de un diagnóstico etiológico específico. En todos los casos, los factores reflejados en el rectángulo inferior de la figura influyen en el desarrollo de la obesidad, si bien su relevancia es variable, particularmente ante la ausencia de etiologías específicas con marcado componente obesogénico. Abreviaturas: GH: Hormona de crecimiento; HT-HF: Hipotálamo-hipofisaria; Vc: Velocidad de crecimiento.

tres preguntas hipocráticas: *¿cuál es el problema?* (obesidad), *¿desde cuándo le pasa?* (edad de inicio) y *¿a qué lo atribuye?* (posibles desencadenantes).

Particularmente, la precocidad en el inicio de la obesidad (sin que exista consenso en establecer el límite etario superior para considerar una obesidad de inicio precoz [3-5 años]) y la evolución del IMC del niño a partir de los 2 años de vida, si la obesidad se estableció con anterioridad, pueden orientar hacia la existencia de una eventual causa genética, epigenética o genómica subyacente, como también el ritmo rápido y la magnitud de la ganancia ponderal y/o la presencia de hiperfagia constatable.

Si, además de estas características, coexisten un retraso en la adquisición de hitos del desarrollo psicomotor, alteraciones comportamentales o estigmas dismórficos, serán sugerentes de la presencia de un síndrome polimalformativo que incluya la obesidad entre sus características propias o que favorezca su desarrollo por la alteración en el desarrollo intelectual y/o en el control del impulso orexigénico.

Del mismo modo, la evolución del crecimiento longitudinal del paciente va a constituir una información clínica esencial en la orientación diagnóstica del paciente. En efecto, frente a la imagen clínica habitualmente observada ante la obesidad en edad infanto-juvenil caracterizada por un grado variable de hipercrecimiento sobre la talla genéticamente determinada asociado a una aceleración en la maduración esquelética (10), las alteraciones endocrinológicas asociadas a obesidad en la infancia suelen asociarse a una afectación del crecimiento longitudinal, con disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja, también frecuentes en las entidades sindrómicas y en las patologías hipotalámicas.

Esta secuencia de diagnóstico diferencial queda representada en forma de algoritmo en la Figura 1(8), desarrollando brevemente a continuación las principales causas genéticas de obesidad infanto-juvenil consideradas en el mismo, si bien para una descripción más extensa de las mismas se remite al lector a revisiones previas(1,2,7,8,11,12).

a) Obesidad genética sindrómica

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos. Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de Down y Turner y, en menor medida, Prader-Willi, Bardet-Biedl o Alström, en los que la obesidad está presente. Asimismo, algunos autores postulan la necesidad de incluir en este grupo algunos diagnósticos como las alteraciones de la vía de señalización del AMP-cíclico (pseudohipoparatiroidismo y entidades relacionadas) en las que, existiendo una causa hormonal subyacente, coexisten múltiples alteraciones físicas y del desarrollo intelectual (fenotipo Albright) y cuya alteración genética causal está bien establecida.

En los pacientes afectados de estos síndromes, sus limitaciones intelectuales y físicas, los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben, su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria subyacen de forma común al desarrollo de la obesidad.

Sin embargo, algunos pacientes, como los afectados de los síndromes de Prader-Willi, Alström o síndrome de Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica hipotalámica(13). Esto es particularmente relevante en el caso del síndrome de Bardet-Biedl pues, como detallaremos posteriormente, ha permitido el estudio, desarrollo y actual indicación de un tratamiento farmacológico específico para la obesidad en estos pacientes.

Asimismo, los casos de obesidad en el contexto de variantes en genes relevantes en el proceso de desarrollo del hipotálamo (que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central) tales como *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* o *SH2B1* suelen acompañarse de alteraciones del desarrollo intelectual y estigmas malformativos, como ocurre en algunas mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome de Prader-Willi (fenotipo "Prader-Willi-like"), si bien en otros pacientes estos rasgos no están presentes(14), del mismo modo que en pacientes con síndromes genéticos molecularmente confirmados pueden no existir rasgos físicos ni comportamentales distintivos(15).

b) Obesidad genética no sindrómica

La obesidad genética de etiología no sindrómica es infrecuente y secundaria fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, a la presencia de mutaciones en los genes implicados en la vía de saciedad leptina-melanocortina, mediante la que las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo reciben la información referente a la energía almacenada en el tejido adiposo por medio de la leptina procedente de los adipocitos y, tras ser fraccionada por proconvertasa 1 (PCSK1) actúa sobre otros núcleos hipotalámicos, principalmente el núcleo paraventricular, por medio de los receptores de melanocortina (MCR, principalmente MC4R, por medio de la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) (1,2,4,7,16).

En el ser humano se han descrito casos de obesidad (generalmente grave, de inicio precoz y acompañadas de hiperfagia) en pacientes con variantes bialélicas con pérdida de función en los genes principales de esta vía leptina-melanocortina (leptina [*LEP*], receptor de leptina [*LEPR*], *POMC*, *PCSK1* y *MC4R*), mientras que la significación de las variantes monoalélicas continúa en estudio (17), si bien en el caso de *MC4R* o *PCSK1* existe evidencia de que también determinan el desarrollo de obesidad, aunque con menor gravedad que en las formas bialélicas(18,19,20).

Además, el listado de genes implicados en esta vía de saciedad cuya alteración se asocia al desarrollo de obesidad en el ser humano está en constante

crecimiento(21), como es el caso del coactivador del receptor de esteroides número 1 (*SRC1*), que modula la actividad de POMC inducida por leptina(22); el gen *SH2B1* (previamente referido por su papel en el desarrollo hipotalámico)(23); *GNAS* (que se ha demostrado, comparte localización en el hipotálamo con los receptores MC4R y parece modular su señalización)(24); múltiples factores de transcripción como *TBX3*(25); o genes implicados en el desarrollo y migración de las proyecciones neuronales como las semaforinas y sus receptores (*SEMA*, *NRP* y *PLXNA*)(26) y el sistema ciliar primario (constituyendo el vínculo entre múltiples “ciliopatías” como los síndromes de Bardet-Biedl, Alström, Meckel o Joubert y la disrupción funcional de la vía leptina-melanocortina)(13). Todo ello en un contexto en el que a las modificaciones epigenéticas sobre la dotación genética heredada por el individuo se les confiere progresivamente mayor relevancia en la influencia sobre el fenotipo de la obesidad(27,28).

Del mismo modo en que se ha mencionado anteriormente en relación con el síndrome de Bardet-Biedl, el progreso en el conocimiento de la señalización de la vía de saciedad leptina-melanocortina y la investigación subsiguiente han permitido el desarrollo de tratamientos específicos aplicables a pacientes con deficiencia de leptina y, posteriormente, POMC, PCSK1 y receptor de leptina.

La orientación del diagnóstico molecular en pacientes con sospecha de obesidad de etiología genética (ya sea sindrómica o no) está condicionada por los diferentes mecanismos patogénicos que determinan la existencia de dichas entidades nosológicas y que incluyen, pero no se limitan a,

la presencia de variantes de pérdida de función en la secuencia de codificación de un gen individual (obesidad de etiología monogénica).

Las variaciones en el número de copias (*CNVs*[*copy number variants*], duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas demostradas en pacientes con obesidad grave infanto-juvenil, como las deleciones de la región SNRP en la mayor parte (aunque no en todos) los pacientes afectados de síndrome de Prader-Willi o las deleciones en la región 16p11.2 que incluyen al gen *SH2B1* (23), constituyen un buen ejemplo de estas causas genómicas de obesidad.

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos* (mayoritariamente alteraciones del patrón de metilación ocasionadas por defectos de impronta o isodisomía uniparental) subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad (habitualmente grave) como uno de sus rasgos fenotípicos más relevantes, como los síndromes de Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann o el pseudohipoparatiroidismo(29).

Excede las pretensiones de este artículo el análisis exhaustivo de los mecanismos genéticos subyacentes al desarrollo de obesidad, que puede ser consultado en artículos de revisión previos (1,2,12,16,17,29); sin embargo, considerando los mismos, en la Figura 2 se ofrece un algoritmo orientativo de las posibles técnicas de diagnóstico molecular más idóneas ante cada caso(30,11). En relación con el mismo dos aspectos son relevantes. El primero, fundamentalmente técnico, debido al hecho de que la indicación de la secuenciación individual de genes completos (Sanger) progresivamente se va viendo relegada ante

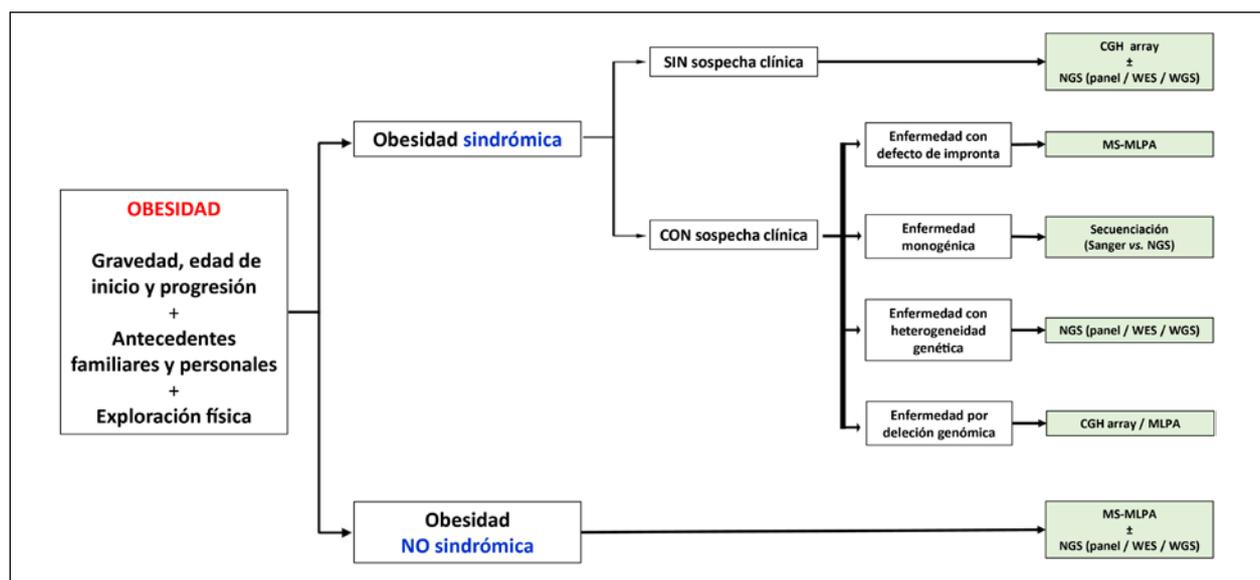


Figura 2: Algoritmo para la orientación de los estudios moleculares ante la sospecha de obesidad de etiología genética (adaptado de Martos-Moreno GÁ, et al. [30]). Abreviaturas: CGH array: Comparative genomic hybridation array (ensayo de hibridación genómica comparativa); MLPA: Multiplex Ligation dependent Probe Amplification [MS-MLPA: Methylation specific-] (amplificación de sondas tras ligación múltiple [específica de metilación]); NGS: Next-generation sequencing (secuenciación de nueva generación o secuenciación “masiva”); WES: Whole exome sequencing (secuenciación del exoma completo); WGS: Whole genome sequencing (secuenciación del genoma completo).

el menor coste económico y en tiempo de estudio ofrecido por las técnicas de secuenciación masiva. El segundo, es inherente al planteamiento de la indicación de realización de estudios moleculares en la obesidad como en cualquier otra enfermedad infantil de posible base genética.

La indicación del estudio molecular debe sustentarse, en la mayor medida posible, en datos sugerentes derivados de la historia clínica y la exploración física del paciente, así como de la edad de instauración de la obesidad, su ritmo de progresión y las características acompañantes que presente. Por lo tanto, no solo no está indicada, sino que no existe base científica alguna para avalar la indicación de estudios moleculares en todos los pacientes afectados de obesidad ya que su rendimiento, en la mayor parte de los casos, será pobre y, antes bien, puede ofrecer hallazgos de difícil interpretación para el profesional y que pueden desorientar a los familiares y al paciente. Por el contrario, en pacientes con alta sospecha de alteración molecular subyacente puede ser necesaria la indicación de pruebas más complejas, que incluyen la realización de estudios de secuenciación del exoma o del genoma en trío (interpretados con los de ambos progenitores) con el fin de identificar la etiología subyacente de la obesidad del paciente.

2.2) Tratamiento de las obesidades pediátricas:

El tratamiento de la obesidad en el niño y adolescente continúa actualmente sustentado en la planificación de un programa de reorganización de los hábitos alimentarios y de actividad física, basados en el abordaje comportamental o conductual, como elemento prioritario para la obtención y preservación de una reducción ponderal significativa(3,4), aun cuando las agencias reguladoras de medicamentos tanto europea (EMA, *European Medicines Agency*) como norteamericana (FDA, *Food & Drug Administration*) han aprobado el empleo de agentes farmacológicos ya en edad pediátrica, si bien los principios activos aprobados por ambas agencias en edad pediátrica no son exactamente superponibles.

Así, la creciente prevalencia de fenotipos extremos de obesidad en edades tempranas de la vida, la limitada adherencia al seguimiento de los pacientes y el exiguo éxito terapéutico del tratamiento conservador(31), han conducido a postular la necesidad de extender la indicación del tratamiento farmacológico e incluso la indicación del tratamiento quirúrgico (tradicionalmente restringida a la adolescencia tardía), a rangos etarios inferiores(4,32). No obstante lo anterior, se insiste sobre la necesidad de que el empleo de estos tratamientos se vea necesariamente acompañado de una reorganización estructurada de la alimentación y la actividad física del paciente y no se empleen nunca como medida terapéutica única, pues es previsible la ausencia de resultado beneficioso en el corto y medio plazo(4).

Entre los agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento de la obesidad, en general,

podríamos diferenciar dos tipos: tratamientos específicos (basados en diagnósticos confirmados y, por lo tanto, cuya aplicación está restringida a un número limitado de pacientes afectados de obesidad en el contexto de dichas enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la alteración de la señalización de la vía leptina-melanocortina) y tratamientos no específicos (aplicables a pacientes afectados de obesidad sin un diagnóstico etiológico específico).

Entre los tratamientos específicos se contaría la leptina recombinante humana en el caso de la deficiencia de leptina(33) (**metreleptina**, si bien son los síndromes afectados de síndromes lipodistróficos y no la deficiencia de leptina la indicación aceptada por las agencias reguladoras para su empleo) y la **setmelanotida** en el caso de la deficiencia de receptor de leptina, POMC o PCSK1 causadas por mutaciones bialélicas en sus genes codificantes que ocasionen pérdida de función (en estos casos, además de específicos, estos tratamientos se podrían considerar etiológicos, pues restablecen un defecto subyacente), así como en pacientes afectados del síndrome de Bardet-Biedl.

Entre los tratamientos no específicos, se encuentran los fármacos análogos al GLP-1 (glucagon *like peptide* [péptido similar a glucagón]), fundamentalmente **liraglutida** y **semaglutida**, designados por la revista Science como avance científico más importante del año 2023 y cuya seguridad y eficacia en la reducción del peso en este rango etario ha sido objeto de recientes metaanálisis en los que se postula su potencial efecto beneficioso en reducción de IMC, así como los efectos secundarios principalmente digestivos (ambos con gran variabilidad entre individuos)(34).

En mayo de 2024, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba exclusivamente el empleo de tres fármacos para el tratamiento de la obesidad en pacientes menores de 18 años en nuestro medio; a saber:

1. **Setmelanotida** (fármaco agonista del receptor MC4R): Con indicación aceptada en pacientes mayores de 6 años con mutaciones bialélicas con pérdida de función en los genes *LEPR*, *POMC* y *PCSK1*(35) y en el síndrome de Bardet-Biedl(36) en administración única diaria por vía subcutánea.
2. **Liraglutida** (fármaco análogo al péptido similar al glucagón número 1, GLP1): En pacientes mayores de 12 años en administración única diaria por vía subcutánea(37).
3. **Semaglutida** (fármaco análogo a GLP1), en pacientes mayores de 12 años de edad en administración semanal por vía subcutánea(38).

En cambio, la EMA no confiere hasta la fecha indicación en pacientes menores de 18 años de edad a la combinación de fentermina/topiramato en pacientes pediátricos (aprobada por la FDA en EEUU desde julio 2022 en pacientes mayores de 12 años)(39), ni al empleo de orlistat, también

aprobado para su uso por la FDA con anterioridad tras comprobarse su potencial utilidad en adolescentes(40). Ninguna de las dos agencias (FDA ni EMA) avala el empleo para la reducción ponderal en pacientes menores de 18 años de otros fármacos como la lisdexanfetamina o la metformina (esta última ampliamente empleada fuera de indicación aceptada en nuestro medio)(41).

En conjunto, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane publicada en el presente año 2024 que engloba las intervenciones farmacológicas no específicas mencionadas, así como con otros agentes como sibutramina, exenatida o lorcaserina (ninguna de ellas con indicación aprobada por la EMA en edad pediátrica) refrenda que el empleo de medicaciones de forma adyuvante al tratamiento comportamental de la obesidad determina una mejoría del IMC, si bien el ajuste de dosis y la posibilidad de efectos secundarios varía ampliamente entre individuos(42).

Actualmente, el esfuerzo investigador dirigido a fármacos potencialmente aplicables en el periodo infante-juvenil ante la presencia de obesidad continúa en la búsqueda de nuevos agentes que permitan la disminución de la absorción de nutrientes, el incremento del gasto energético tanto periférico como central y generación de estímulos anorexigénicos e inhibición del estímulo orexigénico. Entre estos últimos destaca la generación de fármacos “dobles agonistas” (incluso triples agonistas), de entre los que el más próximo para su empleo en adolescentes es la tirzepatida (agonista dual de GLP-1 y GIP [péptido insulinotropo dependiente de glucosa] (ya aprobada su indicación en pacientes adultos tras los resultados de los ensayos clínicos(43)), encontrándose en curso en niños y adolescentes en la actualidad.

CONCLUSIONES

El estudio de las obesidades infante-juveniles ha requerido y, aún requiere, de amplia investigación, para efectuar un diagnóstico de precisión y, de este modo, permitir conocer mejor las bases fisiopatológicas de las obesidades monogénicas, debidas preferentemente, aunque no exclusivamente, a la afectación de la vía hipotalámica MC4R. Además, es preceptivo continuar investigando las bases moleculares de las obesidades poligénicas, consideradas idiopáticas en la actualidad.

El progreso en los tratamientos farmacológicos, ya basados en diagnósticos confirmados, ya aplicados a pacientes sin un diagnóstico etiológico específico, en los últimos años ha sido extraordinario. Si bien queda mucho camino por recorrer en el que con toda seguridad surgirán nuevos medicamentos, no es menos cierto que se ha abierto una amplia línea de investigación que potenciará cambios reseñables en el tratamiento de las obesidades infante-juveniles tanto monogénicas, sindrómicas o no, como poligénicas.

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

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, Proyectos: PI 09/91060; PI 10/00747; PI 13/01295, PI 16/00485 y PI 22/01820.

REFERENCIAS

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades infantiles y medicina de precisión. An RANM 2021; 138: 221- 230. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.rev03.
2. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. An Pediatr (Barc) 2011; 75: e1-63. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.03.018.
3. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. (Reevaluación 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ 2014; 186: 1211-9). DOI: 10.1503/cmaj.140547.
4. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics 2023 Feb 1;151(2):e2022060640. DOI: 10.1542/peds.2022-060640.
5. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. Appl Physiol Nutr Metab 2011; 36: 570-6. DOI: 10.1139/h11-058. DOI: 10.1139/h11-058
6. Hadjiyannakis S, Buchholz A, Chanoine JP, et al. The Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics: A proposed clinical staging system for paediatric obesity. Paediatrics & Child Health 2016; 21: 21–26. DOI: 10.1093/pch/21.1.21.
7. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades en la infancia. Pediatr Integral 2020; XXIV: 220 – 230.
8. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. J Clin Endocrinol Metab 2018; 93: 4576–4599, DOI: 10.1210/jc.2007-2458.

9. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Timpson KJ, Kaplan LM, Kathiresan S, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; 177: 587-596. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
10. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, Puberty, and Ethnicity Have a Strong Influence on Growth and Metabolic Comorbidities in Children and Adolescents With Obesity: Report on 1300 Patients (The Madrid Cohort). *Pediatr Obes* 2019; 14: e12565. DOI: 10.1111/ijpo.12565.
11. Rodríguez-López R, Gimeno-Ferrer F, Albuquerque do Santos D, et al. Reviewed and updated Algorithm for Genetic Characterization of Syndromic Obesity Phenotypes. *Curr Genomics* 2022; 23: 147-162. DOI: 10.2174/1389202923666220426093436.
12. Mainieri F, La Bella S, Rinaldi M, et al. Rare genetic forms of obesity in childhood and adolescence, a comprehensive review of their molecular mechanisms and diagnostic approach. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 4781-4793. DOI: 10.1007/s00431-023-05159-x.
13. Brewer KM, Brewer KK, Richardson NC, Berbari NE. Neuronal cilia in energy homeostasis. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1082141. DOI: 10.3389/fcell.2022.1082141.
14. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghous-saini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest* 201; 123: 3037-41. DOI: 10.1172/JCI68035.
15. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 965-967. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307097.
16. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129: 251-262. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.001.
17. Le Collen L, Delemer B, Poitou C, Vaxillaire M, Toussaint B, Dechaume A, et al. Heterozygous pathogenic variants in POMC are not responsible for monogenic obesity: Implication for MC4R agonist use. *Genet Med*. 2023; 25: 100857. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100857.
18. Folon L, Baron M, Toussaint B, Vaillant E, Boissel M, Scherrer V, et al. Contribution of heterozygous PCSK1 variants to obesity and implications for precision medicine: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 182-90. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00392-8.
19. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 2021; 27: 1088-1096. DOI: 10.1038/s41591-021-01349.
20. Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2021; 181: 301-310. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1.
21. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41:139-140. DOI: 10.1038/ng0209-139.
22. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun* 2019; 10: 1718. DOI: 10.1038/s41467-019-08737-6.
23. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70. DOI: 10.1038/nature08727.
24. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med* 2021; 385: 1581-1592. DOI: 10.1056/NEJMoa2103329.
25. Croizier S, Bouret SG. Molecular control of the development of hypothalamic neurons involved in metabolic regulation. *J Chem Neuroanat* 2022; 123: 102117. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2022.102117.
26. van der Klaauw AA, Croizier S, Mendes de Oliveira E, Stadler LKJ, Park S, Kong Y, et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell* 2019; 176: 729-742.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.009.
27. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord* 2023; 24: 775-793. DOI: 10.1007/s11154-023-09804-6.
28. Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008.
29. Machado Lara Carvalho L, de Lima Jorge AA, Romeo Bertola D, Victorino Krepschi AC, Rosenberg C. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep* 2024. DOI: 10.1007/s13679-023-00543-y.
30. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, et al. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8 Suppl (1): 21-32. DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017. Apr.391
31. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva Fernández J, Frías-Herrero A, et al. Conservative Treatment for Childhood and Adolescent Obesity: Real World Follow-Up Profiling and Clinical Evolution in 1300 Patients *Nutrients* 2021, 13, 3847; [https://DOI.org/10.3390/nu13113847](https://doi.org/10.3390/nu13113847).
32. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, et al. Outcomes of Bariatric Surgery in Older Versus Younger Adolescents. *Pediatrics* 2021; 147: e2020024182. DOI: 10.1542/peds.2020-024182.
33. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84. DOI: 10.1056/NEJM199909163411204.
34. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Avelar Rodriguez D, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 2021; 236: 137-147. e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009.
35. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 960-970. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

36. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 :859-868. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7.
37. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020; 382: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
38. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 2245-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601.
39. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/Topiramate for the Treatment of Adolescent Obesity. *NEJM Evidence* 2022; 1. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200014>.
40. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83. doi: 10.1001/jama.293.23.2873.
41. Wang DD, Mao YZ, He SM, Chen X. Analysis of Time Course and Dose Effect From Metformin on Body Mass Index in Children and Adolescents. *Front Pharmacol* 2021; 12: 611480. DOI: 10.3389/fphar.2021.611480.
42. Torbahn G, Jones A, Griffiths A, Matu J, Metzendorf MI, Ells LJ, et al. Pharmacological interventions for the management of children and adolescents living with obesity-An update of a Cochrane systematic review with meta-analyses. *Pediatr Obes* 2024; 19: e13113. DOI: 10.1111/ijpo.13113.
43. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

Si desea citar nuestro artículo:

Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades infantiles: diagnóstico y tratamiento. An RANM. 2024;141(02): 155–163. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev07

SINDROME MUTACIONAL DE UNA VOZ OPERÍSTICA

MUTATIONAL SYNDROME OF AN OPERATIC VOICE

Pedro Clarós¹

1. Clínica Clarós. Barcelona

Palabras clave:

Acromegalia;
Voz Operística;
Mutación de voz;
Adenoma hipofisario.

Keywords:

Acromegaly;
Opera singer voice;
Voice mutation;
Pituitary adenoma.

Resumen

La mutación espontánea de la voz en un cantante de ópera, es un hecho muy raro y digno de ser publicado. Por primera vez en el mundo se describe con todos los detalles clínicos, foniatricos, operísticos y laringológicos este síndrome mutacional de una voz única que ha sido controlada durante años y que se han podido registrar a lo largo del tiempo. Nos referimos a un caso insólito de un cantante de ópera afecto de un adenoma de hipófisis, no diagnosticado durante años, lo que le condujo a que su tesitura fuese cambiando progresivamente, llegando a pasar de tenor a bajo. En este estudio se analiza la evolución de sus parámetros laríngeos, estroboscópicos, foniatricos y vocales a lo largo de los años y de la persistencia de ellos aún después de la cirugía hipofisaria.

Abstract

The spontaneous mutation of the voice in an opera singer is a very rare fact and worthy of publication. For the first time in the world, this mutational syndrome of a single voice that has been controlled for years and has been recorded over time has been described in all clinical, phoniatic, operatic and laryngological details. We are referring to an unusual case of an opera singer affected by a pituitary adenoma, undiagnosed, for many years, which led him to change his tessitura progressively, going from tenor to bass. This study analyzes the evolution of their laryngeal, stroboscopic, phoniatic and vocal parameters over the years and their persistence even after pituitary surgery.

INTRODUCCIÓN

La ópera nació en 1580 en las Cortes de Florencia. Hoy, hace 450 años, se inició de la mano de Claudio Monteverdi, al que podríamos considerar como el padre del género lírico. La voz es el instrumento básico para que un cantante lírico alcance el éxito y es, ni más ni menos, que un sonido complejo producido en la laringe mediante las vibraciones de las cuerdas vocales que interrumpen el flujo de aire de los pulmones, dando lugar a lo que llamaremos, la frecuencia fundamental (F0), que es la frecuencia básica de vibración de las cuerdas vocales, y que se amplifica, mediante los resonadores del tracto vocal, dando lugar a los llamados sonidos armónicos o sobretonos y estos, se agrupan en lo que conocemos como Formantes. Así pues, el sonido básico producido en la laringe se modifica en las cavidades de resonancia.

Igual que las huellas digitales identifican a un hombre, la voz le imprime personalidad y revela su estado emocional. Las voces operísticas, pueden ser reconocidas por oídos bien entrenados y, en ocasiones, si son artistas muy conocidos, por todos los públicos. De acuerdo con su anatomía

y entrenamiento musical, la voz del cantante de ópera pertenece a una tesitura específica. Pequeñas variaciones del peso corporal, la influencia hormonal y las agresiones externas, pueden causar ligeras disparidades en los parámetros vocales (1).

Con el paso de los años, las características de las voces pueden cambiar discretamente, ya sea masculinizándose o feminizándose, como ocurre con el envejecimiento de la persona, las alteraciones naturales hormonales o en los cambios fisiológicos de la muda de la voz. Las hormonas sexuales realizan la función del cambio natural de la voz, que se produce entre los 11 y 14 años de edad.

La diferencia, entre la voz de un niño y la de un adulto varón, es comúnmente, de una octava, mientras que la diferencia entre la de una niña y la de una mujer adulta, es solo de una tercera de octava, aproximadamente. La tesitura cambia con el desarrollo de la longitud de las cuerdas vocales, pero en la edad adulta este parámetro permanece estable.

La mutación natural de la voz está relacionada con el desarrollo de los testículos, debido a la producción hormonal de testosterona. Por ello, desde el

Autor para la correspondencia

Pedro Clarós
Clínica Clarós. c/ Los Vergós 31. Barcelona 08017
Tlf.: 932031212. / 639339252 | E-Mail: clinica@cliniacclaros.com

CASO INSÓLITO

Clarós P

An RANM. 2024;141(02): 164 - 171

Siglo XVI, había niños que eran castrados, con el fin de preservar su voz de soprano para los cantos de los coros. (Las mujeres no tenían autorización para cantar en la iglesia). La voz de los varones que son castrados antes de la mutación, son conocidos como castrati. Pero si esta amputación testicular se hace después de la edad de la muda, las características sonoras de la voz no cambian.

Para entender bien el funcionamiento de la laringe y de las cuerdas vocales, hay que conocer que al tensarse las cuerdas se producen los sonidos agudos y al destensarse los graves.

El conocer la longitud de las cuerdas vocales siempre ha sido una pregunta que los cantantes han formulado, pues su curiosidad es mucha para conocer sus dimensiones ya que son conocedores de que la longitud de las cuerdas vocales define la tesitura de una voz, valor que no debe confundirse con el rango vocal. Este, es el espacio comprendido entre la nota más alta y la más baja que puede producir, con mayor o menor esfuerzo, un cantante. Por lo tanto, la tesitura es una parte del rango vocal en la que el cantante se puede mover con comodidad y sin lesionarse.

Conocer su longitud, no es tarea fácil, por ello, se han intentado diferentes medios para medirlas. En un artículo de Clarós y cols. (2) se ha descrito un sistema objetivo, basado en el estudio de las cuerdas vocales con el "Cone beam CT scanning" que es un método simple, *Gold Standard*, que sirve para medir el tamaño de la laringe y de sus cuerdas

con una baja dosis de irradiación. Con este método se pueden obtener imágenes de high quality en 3D para medir las estructuras laringeas. Previamente se hace una valoración del funcionamiento, vibración, cierre y ondulación de las cuerdas vocales mediante una videolaringoestroboscopia y la determinación de sus características sonoras; es decir, el Rango y la Tesitura, ya sea medida en Hertzios o según la escala musical.

En este mismo estudio de Clarós et al. (2) se determinó que la media de la longitud de las cuerdas vocales para tenores, barítonos y bajos era respectivamente de 20,47 ($\pm 0,71$), 23,19 ($\pm 0,83$) y 25,17 ($\pm 0,75$) mm. Así mismo estos autores encontraron que el rango vocal mínimo era, para cada tesitura, respectivamente, de 138,23 Hz ($\pm 23,4$), 109,56 Hz ($\pm 23,03$) y 67,5 Hz ($\pm 2,74$). Al hacer un análisis de variaciones de longitud de las cuerdas se confirma que es, en las sopranos, de 18 a 22 mm; las mezzosopranos de 19 a 21 mm; las contraltos de 20 a 22 mm y para las voces masculinas, los tenores entre 20 y 22 mm, barítonos entre 22 y 27 mm y bajos entre 24 y 26 mm, y para los contratenores entre 22-23 mm.

Como ya hemos mencionado, la medida de la tesitura se puede realizar en hertzios o con la escala de las notas musicales. Para las voces femeninas, se utiliza la clave de sol, así como también para el tenor, pero en este último caso, para distinguirlo de las voces femeninas, se añade un subíndice con un pequeño número 8, para señalar que es una octava más baja. En barítonos y bajos se utiliza la clave de fa.

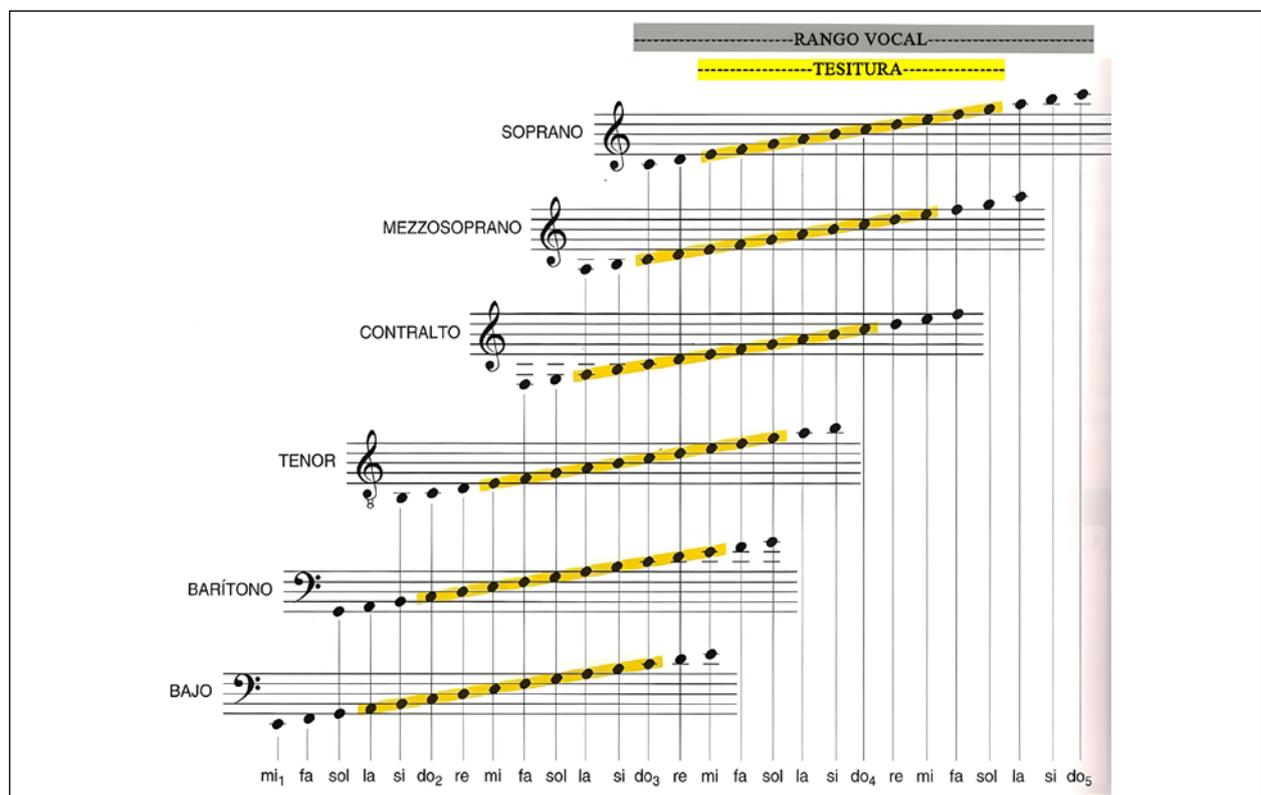


Fig. 1 Gráfica comparativa de todas las tesituras y rangos de todas las voces naturales. En amarillo la tesitura, en gris el rango vocal. El rango siempre es mayor que la tesitura.

Lo habitual para un cantante de ópera es que tengan una extensión de un mínimo de dos escalas u octavas. En el Registro Franco-Belga, sería para la soprano del *Do3* al *Do5*; la mezzosoprano de *La2* a *La4*; la contralto de *Fa2* a *Fa4*. Para el tenor de *Do2* a *Do4*; el barítono de *Sol1* a *Sol3* y el bajo del *Fa1* al *Fa3*. (Fig. 1)

La voz está siempre influenciada por la acción fisiológica de las hormonas sexuales en todos los momentos diferentes de la vida de una persona. Lo que no es tan frecuente es que una voz mude espontáneamente en la edad adulta hasta el punto de llegar a pasar de la tesitura de tenor a la de bajo, como ocurre en el insólito caso que presentamos con un síndrome mutacional de la voz debido a una excesiva liberación de la hormona de crecimiento (GH) y del producto de liberación hepática, el *insulin-like growth factor 1* (GF1). Este hecho lo describimos ampliamente y por primera vez en la bibliografía médica mundial. La GH o Somatotropina, es la hormona producida por la glándula pituitaria, que, entre sus funciones, está la de aumentar la estatura y la masa muscular, reducir la grasa corporal y controlar el metabolismo del cuerpo.

Al liberarse la hormona de crecimiento (GH) en el torrente circulatorio del cuerpo humano, el hígado produce una hormona, llamada factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1), que regula los efectos de la hormona del crecimiento en el cuerpo y es la causa del desarrollo de los huesos y tejidos.

En más del 99% de los pacientes afectados de acromegalia, está producida por un microadenoma o macroadenoma (3) de hipófisis que libera una sobreproducción de dicha hormona del crecimiento (GH) y del IGF-1, siendo estos los responsables de importantes efectos generales y comorbilidades de la enfermedad, tales como cambios y alteraciones del esqueleto y de los tejidos blandos con repercusión

sobre el crecimiento, patologías cardíacas y cardiovasculares, respiratorias, neuromusculares, pulmonares, psiquiátricas, neurológicas, diabetes, hipertensión, *sleep apnea* o incluso neoplasias malignas (4).

Estos adenomas raramente son malignos (5), pero pueden producir una gran morbilidad e incluso mortalidad. Cuanto mayor sea la exposición a este aumento de esta liberación excesiva de GH, mayor será el riesgo de las comorbilidades asociadas. Es un hecho que estos pacientes pueden ser diagnosticados muy tardíamente, como es nuestro caso.

Sin embargo, hay que mencionar que existen otras alteraciones de la acromegalia, menos conocidas, que interesan al área de la laringología, nos referimos a los cambios de la voz debidas a las modificaciones del aparato fonador. Es un hecho que el aumento del tamaño de la laringe condiciona otro de la longitud de las cuerdas, con un incremento de su volumen y de la menor elasticidad del tejido muscular vocal. Todos estos cambios condicionan una disminución de la frecuencia fundamental (F0) y lógicamente de la tesitura de la voz. Bogazzi et al. (6) encontraron que los pacientes con acromegalia activa no tratada, tenían una voz grave caracterizada por una disminución del valor de F0 y el aumento de los valores en relación con el ruido (paso de aire que no produce vibración, a través de la glotis), las micro perturbaciones de la frecuencia y amplitud. Tales cambios suelen ser perceptibles por el entorno del paciente.

Paralelamente hay una modificación de los diferentes parámetros del *Jitter* y del *Shimmer* que son medidas acústicas de laboratorio. El *jitter*, que corresponde a la variación de la frecuencia fundamental entre un ciclo vocal y otro (Casado, 2002) y representa la estabilidad de la fonación (Cobeta, 2013), su valor normal es de 1%. El *Shimmer* corresponde a la perturbación de la amplitud y su rango normal es de 0-5%.



Fig. 2. Tres imágenes del mismo paciente. Izquierda de tenor a los 25 años, (1989). En el centro, a los 45 años (2009), cuando era barítono y sus síntomas físicos se agravaron. En la derecha, a los 50 años (2014) ya como bajo. (Reproducido con permiso del paciente)

MATERIAL Y MÉTODOS: SÍNDROME MUTACIONAL DE LA VOZ

Describimos detalladamente la evolución la voz y laringe de un cantante profesional de ópera, portador de un adenoma de hipófisis no diagnosticado y no tratado durante años. Esto nos sirve como base bien documentada para demostrar los cambios físicos progresivos de los parámetros estándar, tanto subjetivos como objetivos, la evolución mutacional de su voz, así como los cambios y adaptaciones de técnica que el cantante tuvo que hacer para intentar corregir sus alteraciones vocales espontáneas. Para un mejor conocimiento de este síndrome mutacional debido a la acromegalia, lo mejor es exponer detalladamente un caso clínico, que es el primero que se describe en el mundo y que haga referencia a un cantante de ópera.

Fase de Tenor

La vida artística del cantante estudiado (RA) se inicia muy pronto, a los 22 años de edad (1986), y debutando como tenor ligero durante años, con un rango vocal de 110 a 622 Hz, una longitud de cuerdas vocales de 21 mm y con una tesitura de *Do2 a Do4*. En aquella época fue etiquetado de tenor ligero, fase que duró varios años, durante el cual mantuvo un examen laríngeo normal y un registro de tenor. Sobre los 30 años empezó a notar un cambio en su voz, sutil primero, y luego, progresivamente, una profundización de su voz que interfirieron con su vida profesional en la tesitura de tenor.

Fase de Barítono

A los 41 años, en 2005, sus cambios de voz se acentuaron, tanto objetivos como subjetivos, además de una modificación física de su cara, manos y pies. En este periodo su tesitura se extendía de un *Si bemol 1 hasta La bemol 3*,

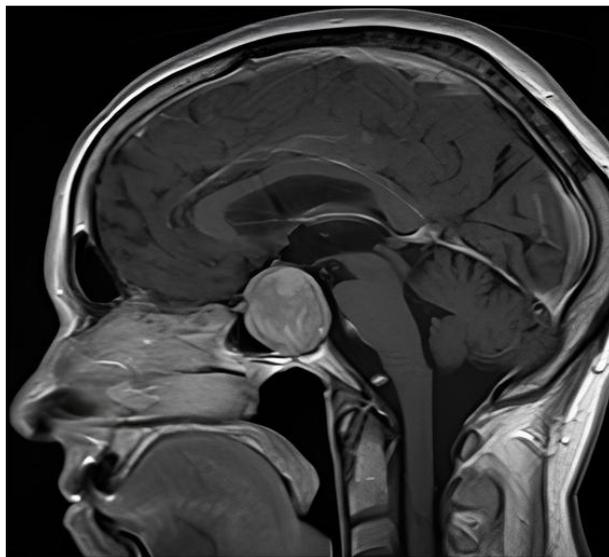


Figura 3: Resonancia Magnética con macroadenoma de hipófisis

haciéndole variar su repertorio cómodo interpretando papeles de barítono y de bajo barítono. En los exámenes clínicos se detectó una mayor longitud de las cuerdas vocales, siendo de 23-24 mm, y su rango vocal descendió siendo de 82 a 466 Hz, propio de barítono. Progresivamente sus características físicas de la cara, manos y pies se agudizaron (Figura 2). En esta fase se da cuenta que se encuentra más cómodo en los papeles de bajo-barítono e interpretando roles como el del Barone Scarpia de Tosca.

Fase de Bajo-Barítono

A los 45 años, en 2009, por agravamiento de sus síntomas clínicos se sospechó una acromegalia debido a un problema hipofisario. Se solicitó un estudio craneal mediante resonancia magnética con contraste de gadolinio, que mostró una masa sólida ocupando la fosa pituitaria, compatible con un adenoma de hipófisis (Figura 3).

El estudio analítico confirmó un aumento de los valores de la GH e IGF-1. El examen tiroideo fue normal, así como sus niveles de testosterona. Debido a la estabilidad de los síntomas clínicos, el paciente optó por esperar y ver su evolución, aunque ya empezaba a tener otras complicaciones articulares, cardíacas, respiratorias y psicológicas. Con el diagnóstico establecido, en el año 2012, a sus 48 años de edad, se optó por realizar una hipofisectomía transnasal. La cirugía se desarrolló sin complicaciones. El estudio anatomopatológico confirmó que se trataba de un macroadenoma hipofisario.

A pesar de la intervención quirúrgica, las características de la voz siguieron cambiando y en 2019, a sus 55 años, la tesitura era la típica de un bajo-barítono. Con una longitud de sus cuerdas vocales que llegaron a alcanzar los 24 mm, su rango vocal se modificó con cifras de 82 a 466 Hz, y la tesitura se situó de *Si bemol 1 a Sol bemol 3*. En este periodo interpretaba papeles de bajo barítono, como el de Escamillo de la ópera de Carmen de Bizet.

Fase de Bajo

En 2021, a los 57 años de edad, es ya un bajo clásico con una longitud de cuerdas que alcanzan los 26 mm, un rango vocal de 65 a 392 Hz y una tesitura de *Fa1 a Mi3*. Sus roles son los propios de un bajo, tales como Mephistófeles de Fausto de Gounod.

Fase de Bajo-Bajo

En 2023, a sus 59 años de edad se ha mantenido la tesitura de bajo, que ha sido potenciada. La longitud de sus cuerdas, actualmente, es de 27 mm, el rango vocal de 47 a 329 Hz y su tesitura de *Mi1 hasta Mi3*. En esta fase actual interpreta papeles de bajo o de bajo-bajo.

Tabla 1. Características del paciente a lo largo del tiempo (por tesitura)

| | Tenor | Barítono | Bajo |
|---------------------------------------|-------|----------|------|
| Nivel de GH ($\mu\text{g/l}$) | | 3.49 | 3.6 |
| Nivel de IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) | | 882 | 800 |
| LCV (mm) | 22 | 24 | 26 |

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1; LCV: longitud de las cuerdas vocales;

Podemos ver que a pesar de una estabilización en los valores de GH, el IGF-1, el aumento en la longitud de las cuerdas vocales y los cambios posteriores en los parámetros vocales fueron progresivos.

RESULTADOS

Una vez diagnosticada la lesión hipofisaria, se procedió a medir los niveles de la hormona de Crecimiento (GH) y del factor IGF-1 y se vio que había un aumento progresivo del nivel en sangre, a partir de que fue diagnosticado el adenoma y que se correspondía con un aumento de la longitud de las cuerdas vocales (Tabla 1). Los valores de testosterona eran normales, así como la hormona tiroidea (7).

Se analizaron los parámetros vocales mediante un micrófono estroboscopio modelo Bruel & Kjaer Rhinolarynx tipo 4914, situado a una distancia de 15 cm de las cuerdas y con un ángulo de 45°. El ruido de fondo se mantuvo por debajo de los 30 dB. El análisis de la voz se realizó utilizando la versión 2.3 del software MDVP 5105. Se eligió la vocal /a/ como muestra sonora. Se le indicó al paciente que mantuviera una fonación sostenida durante al menos 6 segundos a una intensidad de conversación constante (55-65 dB). Los 3 segundos centrales se utilizaron para el análisis. Se muestra los resultados de las evaluaciones secuenciales y la comparación con un grupo de control masculino de Bogazzi et al. (6) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La acromegalia es una enfermedad rara, generalmente se desconocen sus repercusiones sobre la voz. En realidad, se han estudiado muy poco y en los artículos publicados en la literatura mundial, casi no se mencionan. La mayoría de los estudios

comparan a pacientes acromegálicos con un grupo control en un momento determinado (6,8).. En el presente caso, sin embargo, se muestra una evolución muy interesante de las variaciones de las características de la voz sufridas a consecuencia de la acción del adenoma de hipófisis en un mismo paciente, sin tratamiento sobre la laringe. Creemos que esta es la primera publicación que recoge el seguimiento detallado de un paciente con cambios de la voz por acromegalia y más específicamente por tratarse de un cantante de ópera. Precisamente por esta condición profesional sus exámenes laríngeos y afectación de la voz se han realizado mas exhaustivamente.

Según la anatomía y entrenamiento profesional, la voz de un cantante de ópera se califica de una u otra tesitura concreta. Se sabe que algunas variaciones en el peso, una pequeña influencia hormonal o ciertas agresiones externas pueden provocar ligeras disparidades en los parámetros vocales estándares. Sin embargo, tal cambio en la tesitura de un cantante no tiene precedentes, ya que depende principalmente de la longitud de las cuerdas vocales y, en la edad adulta, esta es una característica que permanece mayoritariamente estable. En los pacientes acromegálicos, la sobreproducción de GH es responsable no sólo de un aumento del tamaño de la laringe sino también del volumen y la elasticidad del tejido glótico (9).

Bogazzi et al. (6) analizaron 33 parámetros vocales en pacientes acromegálicos no tratados, comparándolos con un grupo control sano, y concluyeron que estos pacientes suelen presentar una frecuencia fundamental (F0) más baja que la de los controles, aunque en algunos casos, situados en el extremo inferior del rango normal. Estos se deben a cambios en la laringe, tales como la longitud, la masa y la elasticidad de las cuerdas vocales (9). Además de la frecuencia fundamental menor, los pacientes acromegálicos también presentan una mayor proporción de parámetros relacionados con las micro perturbaciones de la frecuencia fundamental y aumento del ruido y micro perturbaciones de amplitud, especialmente en varones (6). La evolución de los

Tabla 2. Características vocales a lo largo del tiempo

| Tesitura | Tenor | Barítono | Bajo | Control ⁴ |
|---|-------|----------|-------|----------------------|
| Parámetros relacionados con la frecuencia fundamental | | | | |
| F0 (Hz) | 128 | 109 | 99 | 159 ± 8.5 |
| Flo (Hz) | 120 | 100 | 65 | 142 ± 15 |
| ETS | 2.5 | 2.69 | 2.8 | 3.8 ± 1.7 |
| Fftr | 12.5 | 19.5 | 22.6 | 3.5 ± 1 |
| Grasa | 19.5 | 22.6 | 28.6 | 4.2 ± 2.6 |
| Parámetros relacionados con las microperturbaciones de la F0 | | | | |
| Jita (µseg) | 89 | 94 | 101 | 43 ± 15 |
| Jitt (%) | 1.5 | 1.8 | 1.98 | 0.5 ± 0.2 |
| RAP (%) | 3.5 | 3.4 | 2.5 | 0.6 ± 0.5 |
| PPQ (%) | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.5 ± 0.2 |
| sPPQ (%) | 0.9 | 0.85 | 0.79 | 0.6 ± 0.05 |
| vF0 (%) | 1.9 | 2.5 | 2.9 | 0.9 ± 0.2 |
| Parámetros relacionados con las microperturbaciones en amplitud | | | | |
| Sh (dB) | 0.35 | 0.36 | 0.35 | 0.2 ± 0.05 |
| Calza (%) | 3.16 | 5.45 | 6.89 | 2.9 ± 0.5 |
| APQ (%) | 4 | 4.5 | 5.1 | 1.9 ± 0.3 |
| sAPQ (%) | 4.8 | 5.5 | 5.6 | 3.8 ± 0.2 |
| vAM (%) | 22 | 16 | 12 | 9.3 ± 1.5 |
| Parámetros relacionados con las microperturbaciones en amplitud | | | | |
| NHR | 0.15 | 0.2 | 0.3 | 0.13 ± 0.02 |
| VTI | 0.033 | 0.028 | 0.015 | 0.05 ± 0.007 |
| SPI | 8 | 15 | 13 | 9 ± 5 |
| Parámetros relacionados con las microperturbaciones en amplitud | | | | |
| FTRI (%) | 1.5 | 1.3 | 1.2 | 0.5 ± 0.02 |
| ATRI (%) | 5 | 6 | 7 | 3 ± 0.8 |

F0: frecuencia fundamental media; Flo: frecuencia fundamental más baja; ETS: (DE de F0); Fftr: frecuencia de temblor F0; Fatr: amplitud de la frecuencia de tremor; Jita: fluctuación absoluta; Jitt: porcentaje de fluctuación; RAP: perturbación media relativa; PPQ: cociente de perturbación del período de tono; sPPQ: cociente de perturbación del período de tono suavizado; vF0: coeficiente de variación fundamental de la frecuencia; Sh: resplandor; Calza: porcentaje de brillo; APQ: coeficiente de perturbación de amplitud; sAPQ: coeficiente de perturbación de amplitud suavizada; vAM: coeficiente de variación de amplitud; NHR: relación ruido-armónico; VTI: índice de turbulencia de voz; SPI: índice de fonación blanda; FTRI: índice de intensidad del temblor de frecuencia; ATRI: índice de intensidad de tremor de amplitud

parámetros vocales de nuestro paciente coincide con estos hallazgos.

Otro estudio (8) demostró que el *Jita* y *Jitt*, que son parámetros de perturbación de frecuencia (siendo *Jita* la medida absoluta y *Jitt* la expresión porcentual), son significativamente mayores en pacientes con acromegalia, especialmente cuando no están clínicamente controladas. Esta anomalía puede percibirse como disfonía y, en casos graves, como una voz ronca, entrecortada y grave.

Bogazzi también sugiere que los niveles más altos del índice de turbulencia de voz (VTI) y del índice de fonación blanda (SPI) podrían deberse al mayor volumen de las estructuras glotales de los pacientes acromegálicos, que no se adecuan de manera eficiente.

A pesar de que Lundy et al. (10) informaron que el brillo y la relación ruido-armónico (NHR) se reducen significativamente en los cantantes. Nuestro paciente presentó un aumento en los parámetros relacionados con la perturbación de frecuencia y amplitud. Los parámetros relacionados con el ruido y el temblor también fueron anormales; estos, podrían deberse a cambios vocales inducidos por la acromegalia, los cuales sobrepasan el entrenamiento de nuestro paciente, sin embargo, Brown et al. (11) no sugieren ninguna correlación entre el entrenamiento vocal y el *jitter*, el *shimmer* y el NHR.

Hemos observado que, a pesar de una estabilización en los valores de GH e IGF1, el aumento en la longitud de las cuerdas vocales y los cambios posteriores en los parámetros vocales continuaron. Esto se puede explicar porque es la exposición prolongada a la acción de la GH y al IGF1 los que provocan el empeoramiento de los síntomas, y no el valor absoluto de estas hormonas. Además, cuanto más prolongada sea la exposición, mayor será el riesgo de las comorbilidades asociadas, como cardiovasculares, pulmonares, psiquiátricas, neurológicas o incluso patologías malignas (4). Nuestro paciente no presentó otras comorbilidades más allá del crecimiento craneofacial, de las extremidades y ciertos dolores osteoarticulares. A pesar de que algunos autores sugieren que tras el tratamiento quirúrgico con extirpación del tumor los parámetros vocales vuelven a la normalidad (9), aún está en debate si estos cambios son irreversibles (6). En nuestro caso, la longitud de las cuerdas vocales y los parámetros vocales del paciente se mantuvieron sin modificación y su cambio de tesitura continúa como bajo.

Durante todos estos años que le condicionaron los diferentes cambios de tesitura, el paciente fue adaptándose a las nuevas situaciones, aún a pesar de tener de cambiar su repertorio. Finalmente, definió la situación vivida como "Nací tenor y sigo siéndolo en mi interior, aunque ahora soy bajo profundo" Yo no he cambiado, pero mi voz, sí".

CONCLUSIONES

Es un hecho que la longitud de las cuerdas vocales es la que define la tesitura, rango y timbre de la voz de un cantante. La curiosidad de los cantantes para conocer la longitud de sus cuerdas vocales se puede saciar con el sistema CT-high quality en 3D, desarrollado actualmente ofreciendo un modo seguro con una baja dosis de irradiación. Este método se complementa con los estudios de la videoestroboscopia y los factores de medición de laboratorio foniátrico de extensión vocal(12). Los adenomas de hipófisis estimulan la producción de GH y IGF-1. Este aumento prolongado de la secreción de estas hormonas, estimulan el tamaño de la laringe y de las cuerdas vocales. Esto, condiciona una disminución de la frecuencia fundamental (FO) y lógicamente un cambio de la tesitura.

El *jitter*, que corresponde a la variación de la frecuencia fundamental entre un ciclo vocal y otro (13), y representa la estabilidad de la fonación (14), cuyo valor normal es de 1%. El *Shimmer* corresponde a la perturbación de la amplitud siendo su rango normal de 0-3%.

Está demostrado que, aun a pesar de que la GH establezca sus niveles, las modificaciones ya existentes de las cuerdas vocales y sus cambios sonoros no retroceden. Son pues irreversibles, incluso después de la cirugía.

Es un hecho que cuanto más tiempo duren los efectos de las hormonas de crecimiento sobre el paciente, mayores serán los efectos de ellos sobre la laringe.

En nuestro caso, el aumento de la longitud de las cuerdas vocales y las variaciones de los parámetros vocales del paciente debidas a la acromegalia se mantuvieron sin cambios y nuestro paciente continúa hoy su carrera como bajista.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

AGRADECIMIENTOS

A la Real Academia Nacional de Medicina de España por haberme nombrado Académico Correspondiente Honorario. Vaya aquí mi pequeña colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarós P. Voci Liriche. Omega Edizioni. 2021.
2. Clarós P, Sobolewska AZ, Doménech-Clarós A, et al. CT-based morphometric analysis of profes-

- sional opera singers' vocal folds. *J Voice*. 2018; 21:614–618.
3. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-17>.
 4. Abreu A, Tovar A, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016; 19:448–457. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
 5. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary*. 2018; 21:217–229.
 6. Bogazzi F, Nacci A, Campomori A. Analysis of voice patients with untreated active acromegaly. *J Endocr Invest*. 2010; 33:178–185.
 7. Clarós P; Ribeiro I; Clarós-Pujol A; Pujol C; Clarós A. An opera Singer's Voice Mutation over Time Due to Acromegaly. *J Voice* 2020 Sep;34(5): 812.e1-812.e4. doi: 10.1016/j.jvoice.2019.03.010. Epub 2019 May 20.
 8. Aydin K, Turkyilmaz D, Ozturk B, et al. Voice characteristics of acromegaly. *Eur Arch Otorhin*. 2013; 270:1391–1396. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2369-4>.
 9. Williams RG, Richards SH, Mills RG, et al. Voice changes in acromegaly. *Laryngoscope*. 1994; 104:484–487.
 10. Lundy DS, Roy S, Casiano R, et al. Acoustic analysis of the singing and speaking voice in singing students. *J Voice*. 2000; 14:490–493.
 11. Brown WS, Rothman HB, Sapienza CM. Perceptual and acoustic study of professionally trained versus untrained voices. *J Voice*. 2000;14: 301–326.
 12. Casado, J. C. (2002). *La evaluación de la voz: Fundamentos médicos y logopédicos*. Málaga: Aljibe.
 13. Cobeta I. (2013). *Patología de la voz*. Edición Marge Médica Books. Barcelona: España.
 14. Cobeta I., Núñez F. y Fernández, S. (2013). *Patología de la Voz*. Barcelona: Marge Médica Books.

Si desea citar nuestro artículo:

Clarós P. Caso Insólito. An RANM. 2024;141(02): 164–171. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.org02

EL DENTISTA ESPAÑOL DEL SIGLO XVIII. CAPACITACIÓN LEGAL Y PERCEPCIÓN SOCIAL

THE 18TH CENTURY SPANISH DENTIST. LEGAL TRAINING AND SOCIAL PERCEPTION

F. Javier Sanz Serrulla¹; M. Teresa Casero Gómez²

1. Real Academia Nacional de Medicina de España - Historia de la Medicina

2. Doctorando Universidad Complutense de Madrid.

Palabras clave:

Odontología;
Siglo XVIII;
Legislación;
Percepción social.

Keywords:

Dentistry;
18th century;
Legislation;
Social perception.

Resumen

Durante el llamado "Siglo de las Luces", la actividad de lo que hoy se denomina "odontología" siguió ejerciéndose de forma pintoresca, sin faltar en las calles y plazas del país, si bien la creación de los Reales Colegios de Cirugía vino a paliar la precaria situación de esta parte menor de la cirugía, iniciándose así un camino de lento progreso hasta la definitiva transformación que tendría lugar a finales del siglo siguiente. En el presente artículo se expone principalmente cuál fue la capacitación de los dentistas y cuál la percepción por parte de la sociedad española de la época.

Abstract

During the so-called "century of the Enlightenment", the activity of what today is called "dentistry" continued to be carried out in a picturesque way, with no lack of presence in the streets and squares of the country, although the creation of the Royal Colleges of Surgery came to alleviate the precarious situation of this minor part of surgery, thus initiating a path of slow progress until the definitive transformation that would take place at the end of the following century. In this article, the training of dentists and the perception of Spanish society at the time are mainly discussed.

INTRODUCCIÓN

Las profesiones hoy denominadas sanitarias suelen tener sus orígenes más o menos definidos, sobre todo a partir de la creación de instituciones docentes que facultaron a sus alumnos para el ejercicio de las mismas tras un programa de aprendizaje teórico y práctico. El caso mejor conocido es el de la Medicina, sobre todo desde la irrupción de las correspondientes facultades médicas, no siguiéndole muy de lejos la Cirugía hasta que ambas se reunieron en una sola titulación. Médicos y cirujanos, pues, son personajes tradicionalmente bien conocidos y reconocidos por el público, con sus aciertos y sus críticas. No así ocurre con otras profesiones que en lo más remoto de su historia no pasaron de oficios. Centrémonos en el caso de los dentistas, un colectivo aparte. La denominación de "dentista" fue una importación francesa en España, bastante lógica pues "dentiste" era de uso habitual en el idioma de aquel país, especialmente a partir de la edición de "Le chirurgien dentiste" (París, Jean Mariette, 1728) de Pierre Fauchard, libro con el que se inicia la odontología moderna en Europa. Por otra parte, bien comprensible es que "dentista" no sea otro que aquel que se dedica principalmente al tratamiento de las enfermedades dentales, pero no de otras partes de la boca. En España no apa-

rece en ningún diccionario hasta el de Esteban Terreros y Pando, de 1786, donde se define como *el que tiene secretos, ó arte para curar, ó preservar los dientes, y muelas* (1). Hace bien en distinguirlo del "sacamuélas", quien no cura ni preserva, ni tampoco tiene secretos, sino que es, simplemente, *el que saca dientes, y muelas* (2).

Algo parecido venía ocurriendo en Francia. Pierre Abadie, dentista francés afincado en Madrid, dirá así en su obra "Tratado odontológico..." (Madrid, Antonio Muñoz del Valle, 1764): *En París se vé, que los Dentistas son examinados y distinguidos de los Sacamuélas* (3). Tras lo cual, abunda en los conocimientos y competencias de ambos: *El que se dà el titulo de Dentista, debe saber bien la Anathomia, ò Etthimologia de la Dentadura, para operar en ella, no solo las operaciones paliativas, pero las radicales; el conocimiento, y distincion de enfermedades, y el modo de curarlas; saber perfeccionar à lo natural, y artificial la Dentadura* (4). Por su parte, *Los que se llaman Sacamuélas son aquellos, que por una práctica imaginaria se suelen dàr ellos mismos el titulo de Dentistas, diciendo en sus impressos, y avisos, que no trabajan con embustes, ni falacia, porque han visto trabajar à otros à ellos superiores en práctica, y theorica; y por no poder igualarse, se atreven à quitarles el credito, dando à entender,*

Autor para la correspondencia

F. Javier Sanz Serrulla

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

que son los únicos, porque hace experiencias públicas (5) ... Era evidente, pues, la disputa no ya con los cirujanos menores o romancistas, sino dentro del mismo "colectivo" que se dedicaba al primitivo arte de extraer dientes y muelas.

HISTORIA DE LA ODONTOLOGÍA

Claramente retratado quedaba el dentista en el ámbito popular, incluso en el académico marcado por este repertorio, pero conviene preguntarse cuál fue la capacitación de estos profesionales sanitarios de menor rango que los médicos y cirujanos -latinos o romancistas- en nuestro país. Que éstos estaban capacitados legalmente por la posesión de un título en regla para poder practicar toda clase de operaciones dentales, es bien comprensible, y sin límites pues se les suponía dicha capacitación en virtud de la superación de los estudios reglados, ajustados a programas universitarios y superados con exámenes reglamentarios, pero otros profesionales menores, como comadrones, parteras y oculistas, los llamados "empíricos", incluso en apartadas comunidades actuales de países poco desarrollados, daban servicio a aquello que por lo general era rechazado por la clase sanitaria de mayor nivel, considerándolo impropio del estatus que implicaba su titulación, si bien este extremo precisa alguna aclaración.

Bien es cierto que el "dentista" se veía obligado a actuar con sus pocos conocimientos y sus escasos medios en situaciones mayoritariamente de urgencia, en presencia de dolor y de inflamación y con ausencia de procedimientos anestésicos, pero también con un utillaje grosero y limitado. Por faltar, faltaban incluso sillones o sillas donde se pudiera acomodar el paciente estabilizando su nuca en un reposacabezas, además la iluminación de la cavidad bucal se intentaba por medios tan pobres como la luz natural o la de una vela, como lo ratifica la abundante iconografía del siglo, especialmente en los países flamencos (6).

Que en situaciones tan desagradables tuviera que intervenir el dentista, puro oficio manual aprendido de un maestro y reforzado por la propia experiencia con sus errores y algún acierto, acabó justificándose por parte del estamento médico y quirúrgico. Alguien tan reputado como Francisco Villaverde lo deja claro en un mea culpa, como sigue: *Aunque los dientes son el objeto de los Dentistas, de modo que entre nosotros es inusitado mezclarnos en las operaciones que sobre ellos se practican, no obstante la inopia de aquellos Facultativos, y el abandono de los Profesores ha hecho recaer esta importante, y primorosa parte de la Cirugía por la mayor parte en manos de unos hombres sin otros conocimientos que el manejo empírico del gatillo, y del pelican, o de indignos charlatanes ambulantes que estafan a los Pueblos con falacias, y sofisterías, haciendo ostentación de sus esencias, opiatas, y bálsamos, con que prometen curar el dolor de muelas, y conservarlas limpias, siendo la menor de sus patrañas el sacarlas sin dolor. Esta avilantez*

ha hecho odiosa, y despreciable a los Cirujanos una materia tan esencial, como agena, en el modo con que se ejerce, de la providad que caracteriza a un Facultativo christiano, y sabio (7). Evidentemente, el "abandono" de los profesores -cirujanos- unido a la "inopia" de los dentistas había contribuido a hacer despreciable por los cirujanos esta, no obstante, "importante, y primorosa parte de la Cirugía", caída en manos de "indignos charlatanes ambulantes", pero ni entonces ni en décadas siguientes tomaron la mano los cirujanos para paliar este asunto, es más, incluso hicieron la vista gorda para evitarse ellos mismos el desempeño de la dentistería.

Blas Beaumont, cirujano entre los muy principales de la cirugía española de la Ilustración sentenciaba asimismo el poco compromiso de los cirujanos con esta parte de la cirugía, de esta manera: *he sacado muchas [muelas] a todos nuestros Príncipes, y Princesas, y a todas las personas de la primera distinción; y el que tiene valor, y la destreza de arrancar bien una muela a un Príncipe, debe ser considerado, diestro, y seguro para emprender cualquiera otra operación, y nadie se deshonra ejecutando todo lo que pertenece a su profesión (8).* Lo cual no quiere decir, sino que los cirujanos, como él, deberían emplearse también en estas operaciones "pertenecientes a su profesión" practicadas ante personas de tan alto peso social como los propios miembros de la realeza. Pero, salvo él y muy pocos más, este quehacer fue dejado en manos de personas sin formación.

La creación de los Reales Colegios de Cirugía al servicio del ejército trató de paliar esta situación (9). En 1748 nació el de Cádiz, al que siguió el de Barcelona (10), en 1760, y más adelante los de Madrid (11), en 1780, Burgos y Santiago de Compostela, ambos en 1799.

En 1764 el Real Colegio de Cirugía de Barcelona, con extensión en lo respectivo a gobierno interior del Colegio, estudios, y Exámenes al Colegio de Cirugía de Cadiz, disponía unas Reales Ordenanzas Generales que afectaban a ambos Colegios y también a las Comunidades de Cirujanos establecidos en Barcelona, Cádiz y todo el Principado de Cataluña. En su título XII, "De las Comadres parteras, Comadrones, Dentistas, y Oculistas", se especifica en el artículo VIII lo siguiente: *Ya queda advertido, que se prohíbe ejercer la Cirugía general, o particular a todo genero de gentes, no estando exâminados en la forma referida; y asi, todos los que quisieren ejercer qualquier parte de ella, como Comadrones, Dentistas, o Oculistas, deberán primero presentar los Papeles, o Titulos justificativos (como los demás que en todo, o en parte la exercen) al Maestro Presidente del Colegio de Barcelona; y hechas las diligencias acostumbradas, y depositando los quinientos reales de vellón en la Caja del Colegio, entrarán a Exâmen, en el qual asistirán el dicho Maestro Presidente, y dos Maestros del Colegio por turno, junto con uno de los Consules del Colegio, o Comunidad de Barcelona; y saliendo aprobado, se le dará su Titulo respectivo en la forma ordinaria. Las justicias deberán castigar, e impedir exerzan la Cirugía los que carecen de estos requisitos (12).* Más adelante quedarán referidas cuestiones sobre pagos de derechos

de examen y expedición del título correspondiente. Comadrones, Dentistas y Oculistas, pues, no son en puridad cirujanos sino ejercientes de una parte de la cirugía. Respecto a nuestro propósito en este artículo, el vocablo “Dentista”, además de haber entrado ya en algún diccionario como en mencionado de Terreros y Pando, era de dominio público y fácilmente identificado por el común.

En 1795 este Real Colegio de Cirugía de Barcelona dispuso en sus “Ordenanzas” el capítulo XVI para el “Examen de reválida para Oculistas y Dentistas” (13), de tal manera que todos los que quisieran dedicarse a la curación de las enfermedades de la boca –ya nos referimos en lo sucesivo sólo a esta parte– podrían ejercitarlo en el Principado de Cataluña una vez hubieran obtenido el título de “Dentista” tras el examen reglamentario. Para poder presentarse habrían de traer certificaciones, no solo de haber estudiado todas las partes teóricas de la Cirugía, y señaladamente las enfermedades de boca, sino también de haber practicado por algún tiempo al lado y baxo la dirección de algún Dentista aprobado. Sin necesidad de estar matriculado en éste ni en otro colegio, bastarían la práctica y estudios prescritos que deberían acreditar mediante documentos ante el Vice-Director y el Secretario del Colegio. Tras realizar el depósito de las tasas correspondientes, el aspirante realizaría dos exámenes: el primero sobre la teoría quirúrgica y particularmente en la Anatomía correspondiente á los ramos de aquella profesion. Antes de empezar el segundo examen se le haría ver al candidato, en el hospital, una de las enfermedades pertenecientes á la parte de la Cirugía que quiere exercer, sobre la cual haría una exposición en la sala de exámenes y los examinadores le preguntarían acerca de ella y de otras enfermedades del ramo, pidiéndole las operaciones que pidieran, para ejecutar después alguna en el cadáver, con la razón de los métodos que hubiera usado el candidato y cuál era la preferible. Tras la votación, por cuatro catedráticos, se obtendría en caso positivo el título de Dentista.

Dicho título, con el mismo encabezamiento que el de reválida de Cirujano romancista, rezaría lo siguiente:

Por quanto estamos plenamente informados que N. natural de &c despues de haber estudiado los principios de Cirugía, y dedicadose á lo teórico y práctico de las enfermedades de los dientes, al lado de un Dentista de aprobada instruccion y práctica, ha sido exâminado dos veces por los Catedráticos de este Real Colegio, sobre todo lo perteneciente á dichas enfermedades de los dientes, en el modo, forma, y circunstancias prevenidas en el Cap. XVI, Parte tercera de sus Reales Ordenanzas: y hallado hábil, idóneo y capaz para exercer la mencionada parte de la Cirugía (nemine discrepante, ó á pluralidad de votos): Por tanto concedemos al referido N. licencia y facultad para establecerse en qualquiera pueblo del Principado de Cataluña, y exercer en él libremente y sin incurrir en pena alguna la parte de Cirugía correspondiente á su profesion de Dentista; pero se le prohíbe exercer las demas partes de dicha Facultad, igualmente que el componer por sí

remedios, tanto internos como externos, sea para venderlos al público ó para distribuirlos entre sus enfermos ú otras personas, ni aun baxo pretexto de ser específicos, ó de darlos gratis con el fin de aliviar á los pacientes que tenga a su cargo. Y de parte del Rey nuestro Señor exhortamos y requerimos á todos y qualesquiera Jueces y Justicias le dexen y consientan usar libremente y sin impedimento alguno la Cirugía de los dientes, con las prohibiciones explicadas; ántes bien le guarden, y hagan guardar y cumplir todas las gracias y privilegios que á los Cirujanos Dentistas conceden las Reales Ordenanzas, para cuya observancia y demas que le pertenezcan deberá tener un exemplar de ellas impreso. Y se tomó juramento por el Vice-Director al nombrado N. de que estará sujeto y subordinado á dicha Escuela y sus Xefes en lo perteneciente á la Facultad, sin contravenir en manera alguna á sus Estatutos, prometiendo cumplirlos y guardarlos, y obedecer quanto se le mande, siendo conforme á ellos: asistir á los pobres de solemnidad gratis y sin interés alguno, y con igual cuidado que á los ricos: y guardar secreto en los casos y cosas que lo pidan. En cuyo testimonio mandamos despachar la presente, firmada de nuestra mano, sellada con el sello de dicho Real Colegio, y refrendada por su Secretario. Dada en Barcelona á &c.

Parecía que, por fin, la “Odontología” podría pasar a ejercerse con alguna independencia o, si no se alcanzara ésta, al menos quedarían las operaciones más habituales en manos de cirujanos, latinos o romancistas, pero no fue así. Una real disposición de 1804 referente a los exámenes para obtener el título de Sangrador (“Exámenes de reválida en Cirugía, para los Cirujanos, sangradores y parteras”) específica que consistirán en un acto teórico-práctico, en que serán preguntados los pretendientes, por espacio de un cuarto de hora por cada exâminador, sobre quanto tenga relacion al conocimiento de las venas y arterias, cómo deben executar las sangrías, evitar todo daño al sugeto á quien se le haga, y precaver las resultas de los yerros que pueden cometerse en su execucion, y del modo de sacar dientes y muelas, aplicar sanguijuelas y vexigatorios, poner ventosas, y sajarlas, que es lo único para lo que se les dará facultad en sus títulos, con la restriccion que se expresará en el cap. 18 (14).

Remitidos a este capítulo, la restricción anunciada consistía en una intervención bajo control por parte de médico o cirujano, salvo en casos de urgencia: Los sangradores, que he resuelto continúen por ahora, siendo aprobados, y teniendo el título correspondiente de la Junta superior Gubernativa, podrán establecerse, para exercer su arte, en qualquiera pueblo de mis dominios, excepto en aquellos donde hubiere Colegios o Comunidades de Cirujanos, cuyas constituciones peculiares no los permitieren: sus facultades se limitarán á sangrar, sacar dientes y muelas, aplicar sanguijuelas y vexigatorios, poner ventosas y sajarlas, pero nada de esto podrán executar sin disposición de Cirujano o Médico aprobado, respectivamente en los casos que corresponden á cada uno; y solo estarán autorizados para sangrar, y sacar dientes y muelas sin disposicion de dichos profesores, en los casos violentos y de

absoluta necesidad; imponiéndose á los que contravinieren las penas y multas establecidas (15).

DENTISTAS EN PALACIO. LA PREFERENCIA FRANCESA

El siglo XVII terminaba con la muerte sin descendencia de Carlos II, el último monarca de la Casa de Austria. En su testamento, dispuso que el duque de Anjou, hijo segundo del Delfín, “heredara” el trono español, instaurándose así la monarquía borbónica, lo cual trajo consigo ciertas prácticas de su país. Con los Borbones cambió el panorama científico español sobre todo en algo que nos concierne muy directamente porque se europeizó el saber quirúrgico en la España del XVIII y ello fue posible por la presencia masiva de profesionales, de preferencia franceses, al servicio de la nueva corona, hecho inexistente en la centuria precedente (16).

En el Arte dental se dio este fenómeno como en ninguna otra disciplina relacionada con el mundo sanitario: los dentistas que atendieron a SS. MM. y familia, y aun empleados a su servicio, en este siglo fueron extranjeros en su totalidad y seis de ellos franceses, lo que viene a confirmar tanto esta tendencia como la inexistencia de una odontología de algún nivel en nuestro país. Así lo diría una copla de 1786 (17)

Qué no ocurriría en provincias si en Madrid se contemplaban en las calles actuaciones tan reprobables como la que describe el propio dentista Ventura de Bustos y Angulo en su obrita “El conservador de la dentadura”: *Varias veces he visto en plaza pública a un sacamuelas puesto a caballo, sacando a roso y belloso cuantos dientes y muelas se ponían por delante, sin examinar primero cuál fue la causa del dolor. Y acercándose un día para ver y enterarme mejor de sus hazañas, advertí que además de sacar las muelas gratuitamente regalaba también un papelote donde advertía de sus específicos y recetas para varios males. Y concluida su operación, ensartaba en una cuerda, a manera de cuentas de rosario, los despojos de las bocas, tal vez inocentes, sin duda para ponerlas por señal y muestra de un ejercicio, como vemos colgadas por varias partes (18).* El propio Ventura de Bustos, que había alcanzado alguna fama en Madrid como dentista acreditado, teniendo que ver en ello la acogida de su divulgativo libro, se vería obligado a incluir en la segunda edición del mismo un retrato suyo para identificación por parte del público, pues le habían llegado noticias de suplantación de identidad en algunas localidades.

EL DENTISTA EN LA PRENSA

La prensa no especializada ha llegado a convertirse en una fuente complementaria no desdeñable, al contrario, muy válida sobre todo en aspectos sociales. En lo que venimos tratando, el dentista se anunció en los periódicos de la época, si bien nos

referiremos al más presente de ellos, la “Gazeta de Madrid”. El primer reclamo profesional es de fecha 19 de marzo de 1739, anunciándose Pedro Gay (Pierre Gay), avecindado en la capital del reino, y así se explica:

Don Pedro Gay, Cirujano Dentista de S.M. hace saber al publico, que compone perfectamente la dentadura gastada, mal cuidada, ò caída: cuya experiencia ha adquirido con la aplicacion, y larga practica que ha tenido en Paris, y otras partes, con que ha logrado saber limpiar los dientes con ligereza, y quitarles la toba sin dañar el esmalte: Saca las muelas, dientes, y raíces con destreza, los separa y emploma con methodo; y si alguno estuviese dañado, impide que el mal passe adelante: Pone dientes postizos, imitando à los naturales de tal manera, que es imposible conocerlos; y si faltare toda la dentadura, hará una caja de ella, que no solamente sirva para la vista, sino también para la masticación: Pone dientes, que a los quinze días están tan firmes como los otros, assegura los que empiezan à moverse, è iguala las muelas, y dientes torcidos, y diformes, y fortalece las encías, y cura los males que sobrevienen à la boca, y afectos escorbúticos. Cura à los pobres de valde; y vive en la Red de San Luis, frente de la fuente (19).

Esta era la oferta de Gay. Más allá de ser un simple sacamuelas, realizaba un amplio abanico de operaciones bucales que expone en lenguaje sencillo y que en la actualidad se corresponden con tartrectomía (“limpiar los dientes”), exodoncia (“saca las muelas, dientes y raíces”), obturación (“emploma”), prostodoncia (“pone dientes postizos”), ortodoncia (“iguala las muelas y dientes torcidos, y diformes”) y periodoncia (“fortalece las encías”), llegando incluso a sustituirlos con dentaduras que cumplían no sólo un fin estético, que también, sino funcional. Semejante abanico de operaciones no era habitual entre los dentistas de la época.

Por no ceñirnos a uno sólo, reflejamos otro anuncio de los muchos de la época, si bien tienen una redacción similar. Se trata del dentista madrileño Antonio de Antonio y así dice:

D. Antonio de Antonio Maestro Dentista aprobado por el Real Proto Medicato, y con especial permiso del Consejo de Castilla para exercer ámpliamente las funciones de su arte, participa al Público que saca las muelas con habilidad : hace dientes postizos y caxas enteras tan á lo natural por ir embutidos de coral que imita las encías; limpia las dentaduras, y emploma las ahugereadas. Vive en las Quatro-calles, sobre la Lotería que hace esquina à la calle de la Cruz, en el quarto principal. Sirve à los pobres de limosna (20).

Igualmente, las habilidades de este dentista quedan claramente reflejadas, no de forma tan amplia como ocurre con su colega Gay, pero bien cierto es que no se limita a ser un simple sacamuelas de lo que también da testimonio esa “aprobación” por el Protomedicato y el permiso del Consejo de Castilla. Sin duda, un profesional en regla, lejos de los aparatosos ambulantes. Conviene dejar claro, insistimos, que estas diferentes facetas del arte dental

estaban reservadas a muy pocos dentistas, siendo la mayoría simples sacamuelas.

España era un buen mercado de trabajo para los cirujanos y los dentistas europeos. Francia, tras la publicación del mencionado libro de Pierre Fauchard "Le Chirurgien Dentiste..." (París, Jean Mariette, 1728), en dos volúmenes, se colocó a la cabeza de la odontología europea, y mundial. Los seguidores del ilustre galo consolidaron sobre esta base una odontología de gran nivel, el país vecino vio salir de sus imprentas un número de libros de la especialidad que formaron una biblioteca de primer orden y así el "arte dental", al menos en lo teórico, se podía aprender ahora en muchos textos bella y útilmente ilustrados y no ya de carácter general sino con alguna especialización, pero también acudiendo a las demostraciones anatómicas y las operaciones que afamados cirujanos como Pierre Dionis realizaban en el parisino "Jardin Royal", plasmándose el saber de este último en su "Cours d'operations de chirurgie, démontrées au Jardin Royal" (Paris, Laurent d'Houry, 1707). Francia reina en la Odontología durante el llamado "Siglo de las Luces" y por los Pirineos va a entrar una trans fusión de saber dentístico que resucitará, si bien todavía muy lentamente, esta parcela en España. Es más, en lo puramente teórico, los autores patrios ven más acertado traducir el libro de Fauchard a la lengua española que elaborar otros, sin duda de categoría inferior. Es el caso, cuando el siglo muere, de los cirujanos menores Francisco Antonio Peláez, con el "Tratado de las enfermedades de la boca" (Madrid, Benito Cano, 1795), y Félix Pérez Arroyo. "Tratado de las operaciones que pueden practicarse en la dentadura" (Madrid, Franganillo, 1799), correspondiendo respectivamente a los apartados "médico" y "quirúrgico" del libro del célebre francés, con escasas aportaciones personales. Así pues, estos dos últimos son los únicos puramente odontológicos de autoría española, sin olvidar el ya citado de carácter divulgativo de Pierre Abadie o, en fin, el de muy alto nivel del dentista al servicio de la realeza española Jean-Baptiste Gariot, editado a comienzos del siglo siguiente con el título "Traité des maladies de la bouche" (París, L. Duprat-Duverger, 1805). El listado se cierra, en fin, con el divulgador "El conservador de la dentadura" (Madrid, Villalpando, 1806) con tres ediciones posteriores, de Ventura de Bustos y Angulo, escasa literatura para todo un siglo.

CONCLUSIÓN

Cabe resumir, como colofón, lo siguiente: durante el periodo referido, el "arte dental" español estuvo ejercido principalmente por dentistas franceses en lo más elevado de la profesión, hecho íntimamente relacionado con la instauración de la Casa de Borbón en España. Asentados en la Corte, dispusieron asimismo de gabinetes en la capital para la asistencia privada, si bien no faltaron dentistas de nivel en ciudades importantes con instalación estable, y algunos afamados ejercieron temporalmente también

como itinerantes en estos lugares. La trascendencia de sus actuaciones supuso al menos una toma de conciencia importante en el raso panorama nacional pues fueron tomados como referencia por los pobres sacamuelas españoles, quienes lentamente elevarían su crédito, no de forma mayoritaria, tras la creación de los Reales Colegios de Cirugía, si bien no se produjo la deseada elevación de nivel generalizada de diplomados por estas instituciones implicados en la dentistería. La odontología del XVIII sí experimentó por la influencia gala al menos un estímulo, saliendo del letargo en que se sumió en el siglo anterior, un siglo decadente en el que esta especialidad no creció, como era de esperar, sobre el excelente y pionero "Coloquio" (Valladolid, Sebastián Martínez, 1557) y su segunda edición, el "Tratado" (Madrid, Alonso Gómez, 1570) del clérigo Francisco Martínez de Castrillo, pero la mayoría de los actantes repartidos por villas, aun mayores, y aldeas continuaron siendo simples sacamuelas de escasa o nula titulación, por cuyas manos pasaron los sufrientes ciudadanos españoles, tal vez sin saber de la amplia oferta dentística que en los periódicos de las ciudades populosas se anunciaba.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Terreros y Pando, E. Diccionario castellano con las voces de Ciencias y Artes. Madrid: Imprenta de la Viuda de Ibarra, Hijos y Compañía, 1786, p. 609.
2. Ídem., p. 412.
3. Abadie, P. "Tratado odontológico..." Madrid: Antonio Muñoz del Valle, 1764, p. 36.
4. Ídem., p. 36-37.
5. Ídem., p. 37-38.
6. Baron, P. L'Art Dentaire travers la Peinture. Paris: ARC Édition-Vilo, 1986.
7. Villaverde, F. Operaciones de Cirugía según la más selecta doctrina de antiguos y modernos. Dispuesta para uso de los Reales Colegios, Madrid: Viuda de Ibarra, 1788, p. 100.
8. Beaumont, B. El bien del hombre buscado y hallado en el mismo. Madrid: Bartolomé Torrano, 1739, p. 121.
9. Peset Reig, M. Peset Reig, J.L. La Universidad Española (Siglos XVIII y XIX). Despotismo ilustrado y (revolución liberal. Madrid: Taurus Ediciones S.A., 1974, p. 277.
10. Usandizaga Soraluze, M. Historia del Real Colegio de Cirugía de Barcelona (1760-1843). Barcelona: Instituto Municipal de Historia de la Ciudad, 1964.
11. Usandizaga Soraluze, M. Historia del Real Colegio de Cirugía de San Carlos. Madrid: Consejo

- Superior de Investigaciones Científicas, 1948.
12. Estatutos y Ordenanzas Generales, que S.M. manda observar á los Colegios, y Comunidades de Cirujanos, establecidos en Barcelona, Cadiz, y en todo el Principado de Cataluña, para la enseñanza de la Cirugía, Exámenes de los Profesores, y su gobierno economico. Barcelona: Thomas Piferrer, 1764.
 13. Ídem., p. LXXXVI.
 14. Ordenanzas de S.M. que deben observarse por el Real Colegio de Cirugía de Barcelona, Cuerpo de Cirugía Militar, Colegios Subalternos y Cirujanos del Principado de Cataluña. Madrid, Imprenta Real, 1795, p. 148-153.
 15. Novísima Recopilación... Ley XI, p. 100-101.
 16. Sanz, J. De Reyes y Dentistas. La Odontología y la Casa Real Española. De Carlos V a Felipe II". Sevilla: Renacimiento, 2020, p. 85-112.
 17. Demerson, P. Del sacamuelas al dentista. Saber y práctica de los odontólogos en el Siglo de las Luces. *Asclepio*, 1989; XLI-1: 3-92.
 18. Bustos Angulo, V. El conservador de la dentadura y de los niños en la dentición. Madrid, Imprenta de Villalpando, 1807, p. 63.
 19. Gaceta de Madrid, 12, 19 de marzo de 1737, p. 48.
 20. Gazeta de Madrid, 81, 8 de octubre de 1782, p. 832.

SÍNDROME DE WILKIE: MÁS ALLÁ DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA

WILKIE'S SYNDROME: BEYOND EATING DISORDERS

Esperanza Moya López¹; Bárbara Hernández García¹; Pablo Aguado Roncero²; José Fernández-Cantalejo Padial¹

1. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

2. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Palabras clave:

Wilkie;
Obstrucción intestinal;
Vómitos.

Keywords:

Wilkie;
Intestinal obstruction;
Vomiting.

Resumen

Los trastornos de la conducta alimentaria son trastornos multifactoriales que afectan de forma grave a la salud. Tienen una prevalencia del 1-5% en mujeres y menor del 1% en hombres. Aunque son frecuentes, es importante considerar otras patologías menos comunes que se presentan con la misma clínica. Este caso clínico presenta a una adolescente de 13 años con vómitos persistentes, inicialmente diagnosticada de un trastorno de conducta alimentaria de tipo restrictivo. Sin embargo, tras una sospecha clínica de patología obstructiva, se realizó una tomografía computarizada abdominal con hallazgos compatibles con síndrome de Wilkie. Se trata de una patología poco común caracterizada por la compresión del duodeno por la arteria mesentérica superior. Este diagnóstico resalta la importancia de considerar otras causas en pacientes con síntomas similares. Conocer y sospechar el síndrome de Wilkie permite un manejo óptimo del paciente y la realización de un adecuado tratamiento dirigido.

Abstract

Eating disorders are multifactorial conditions that significantly impact health, with a prevalence of 1-5% in women and less than 1% in men. While common, it's important to consider other less common conditions with similar symptoms. This clinical case involves a 13-year-old girl with persistent vomiting, initially diagnosed with a restrictive eating disorder. However, clinical suspicion of obstructive pathology led to an abdominal CT scan revealing findings consistent with Wilkie's syndrome. This is a rare condition characterized by the compression of the duodenum by the superior mesenteric artery. This diagnosis underscores the importance of considering other causes in patients with similar symptoms. Recognizing Wilkie's syndrome allows for optimal patient management and targeted treatment.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria son trastornos multifactoriales que pueden suponer una afectación grave de la salud física y mental. Actualmente, la prevalencia en la población adolescente es de entre el 1-5% en mujeres y menor del 1% en hombres (1). Sin embargo, ante un cuadro de pérdida ponderal con conductas restrictivas, es importante considerar otras entidades menos prevalentes que pueden ser causa o aparecer como consecuencia de ellos.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 13 años que acude a Urgencias por vómitos persistentes desde hace cuatro días. Presentó seis vómitos abundantes en las primeras

24 horas, sin productos patológicos y sin relación con la ingesta. Posteriormente, vómitos intermitentes de características similares, iniciándolos de nuevo más frecuentemente en las últimas 12 horas, sin conseguir tolerancia oral a líquidos. Asocia dolor abdominal en epigastrio y flanco izquierdo que disminuyen tras vomitar. No deposiciones patológicas, habiendo realizado la última deposición 72 horas antes. No pérdida de peso ni otros síntomas asociados. Niega conductas restrictivas alimentarias actualmente.

Diagnosticada de trastorno de la conducta alimentaria tipo restrictivo desde hace dos años, en seguimiento sin tratamiento farmacológico. Amenorrea de nueve meses de evolución. Intervenido de colecistectomía a los seis años de vida.

Exploración física con buen estado general. Sólo destaca una distensión abdominal global con

Autor para la correspondencia

Esperanza Moya López
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Av/ Reyes católicos, 2 - 28040 Madrid
E-Mail: esperanza.moyal@quironsalud.es

SÍNDROME DE WILKIE EN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE TRASTORNO DE CONDUCTA ALIMENTARIA DE TIPO RESTRICTIVO.

Moya López E, et al.
An RANM. 2024;141(02): 178 - 180

timpanismo, blando y depresible, con dolor leve a la palpación en epigastrio y fosa iliaca derecha sin signos de abdomen agudo; ruidos hidroaéreos disminuidos. Peso: 41 kg. Talla: 168 cm. IMC 14,5. FC: 86 lpm, TA 104/77 mmHg, resto de constantes normales.

Se indica dieta absoluta con canalización de vía venosa y se extraen hemograma, bioquímica general y perfil hepático, sin alteraciones. Sistemático de orina y test de embarazo negativos. Por sospecha de obstrucción intestinal, se realiza radiografía abdominal en bipedestación, sin visualizarse asas intestinales. Se solicita una tomografía computarizada abdominal, en la que se objetiva gran dilatación de la cámara gástrica (Figura 1) y duodeno proximal hasta la tercera porción secundaria a compresión aortomesentérica del mismo (Figura 2), compatible con síndrome de Wilkie.

Tras valoración por cirujano pediátrico, se coloca sonda nasogástrica, drenando 1600 ml de contenido líquido bilioso. Tras la descompresión gástrica, desaparece la epigastralgia y la distensión, iniciándose ingesta oral sin presentar nuevos vómitos ni otros síntomas, siendo alta a domicilio.

DISCUSIÓN

El síndrome de la arteria mesentérica superior o síndrome de Wilkie cursa con compresión de la tercera porción duodenal, y es producido por malformaciones anatómicas o por disminución marcada de la grasa por grandes pérdidas de peso (2). La clínica es dolor abdominal postprandial que mejora tras el vómito, asociando rechazo de la alimentación y, como consecuencia, pérdida de peso y desnutrición (3,4).

El tratamiento es inicialmente conservador, asegurando un adecuado aporte de nutrientes (preferiblemente por vía enteral) y ganancia ponderal. Si a pesar de ello la clínica persiste, estará indicada la intervención quirúrgica (4,5), con el objetivo de que el duodeno quede fuera del espacio entre la aorta y la arteria mesentérica superior (6), evitando así una nueva obstrucción. Pueden realizarse tres procedimientos diferentes, una cirugía de Strong (descruzamiento duodenal), una gastroyeyunostomía o una duodenoyeyunostomía (7).

A pesar de que uno de los diagnósticos más probable en este caso es un trastorno de la conducta alimentaria, este es un diagnóstico de exclusión, lo que nos obliga a plantear otros diagnósticos alternativos.

La adecuada historia clínica y exploración física permitieron establecer la sospecha de una entidad orgánica poco frecuente que puede ser infraestimada si no se sospecha por parte de los pediatras, por lo que consideramos importante incluir esta entidad en el diagnóstico diferencial.



Figura 1. TAC AP: Tomografía computarizada abdominal. Corte axial. Dilatación gástrica.



Figura 2. Tomografía computarizada abdominal. Corte sagital. Ángulo aortomesentérico de 8°, compatible con Síndrome de Wilkie.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trastornos del comportamiento alimentario | Pediatría integral 2022. URL: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2022-03/trastornos-del-comportamiento-alimentario-2022/> (Accessed 29 March 2023).
2. Villar Ramos J, Altadil Bermejo A, Rubio Sánchez S et al. Rev Clin Med Familia 2019; 12:93-96.
3. Rodríguez A, Vidomlansky SR, Ferrarotti C, Larrañaga N, Gallo JC, Kozima S. Síndrome de la arteria mesentérica superior. Presentación de un caso. RAR 2014;78: 96-98. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2014.06.007>.
4. Aranda Escaño E, Perfect Valero A, Tellaeché de

- la Iglesia M et al. Síndrome de la pinza aorto-mesentérica (Sind. de Wilkie). Análisis de una serie de 7 casos. *Cir Esp* 2020;98:48–50. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.02.011>.
- Okuhgawa Y, Inoue M, Uhida K et al. Superior mesenteric artery syndrome in an infant: case report and literature review. *J Pediatr Surg*. 2007 Oct;42(10):E5-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.07.002. PMID: 17923187.
 - Superior mesenteric artery syndrome - UpToDate. n.d. URL: https://www.uptodate.com/contents/superior-mesenteric-artery-syndrome?search=sindrome%20de%20wilkie&source=search_result&selectedTitle=4~35&usage_type=default&display_rank=4#H6 (Accessed 18 September 2023).
 - Duodenoyeyunostomía laparoscópica en síndrome de Wilkie | aecirujanos.es. n.d. URL: https://www.aecirujanos.es/Duodenoyeyunostomia-laparoscopica-en-sindrome-de-Wilkie_es_300_176.html#! (Accessed 18 September 2023).

Si desea citar nuestro artículo:

Moya López E, Hernández García B, Aguado Roncero P, Fernández-Cantalejo Padiá J. Síndrome de Wilkie en paciente con diagnóstico previo de trastorno de conducta alimentaria de tipo restrictivo. *An RANM*. 2024;141(02): 178–180. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.cc01

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

FE DE ERRATAS

En el cuaderno 141 (1) Año 2024 de Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España, existe la errata en los siguientes artículos, que ya han sido corregidos en la versión web, y son artículos originales de instigación y no artículos de revisión:

- "Acciones protectoras y reparadoras tisulares del CBD (Cannabidiol) y efectos inmunitarios". Autores: Jesús A. F. Tresguerres, Beatriz Linillos- Pradillo, Sergio D Paredes, Julia Centeno, Estefanía Díaz del Cerro, Mónica de la Fuente, Elena Vara, Lisa Rancan.

- "Implementación de la PCR digital para el diagnóstico prenatal no invasivo de la enfermedad de células falciformes. Estudio Piloto". Autores: Sara Ferrer Benito; Miguel Gómez Álvarez; María Josefa Torrejón Martínez...

- "Enfermedad hospitalaria por gripe y sus comorbilidades en España (2016-2021)". Autores: Argelio Díaz Gil, Ruth Gil Prieto; Valentín Hernandez Barrera, Angel Gil de Migel.

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 adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

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

REVISIÓN POR PARES

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

LICENCIAS

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

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

CONFLICTO DE INTERESES

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

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el «Artículo de Revisión» pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras.

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

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario «resumen» ni que contengan «introducción» y/o «conclusiones». Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 1000-1200 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla.. Como máximo se permiten 10 citas bibliográficas.

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

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

Página inicial o Página de Título

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

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

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

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

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

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

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

Cuarta página y siguientes

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

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

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

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

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

La firma y acuerdo de copyright incluye:

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

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

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

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

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

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

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

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar: • Que contiene la lista de palabras clave. • Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes. • Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes). • Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía. • Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color. • Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente: • Realizar una corrección ortográfica y gramatical. • Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa. • Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet. • Realizar las declaraciones de conflicto de intereses. • Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía. • Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

Libro: Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

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, editores. 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.

Diccionario panhispánico de términos médicos



La mayor obra digital
de referencia sobre el **lenguaje
médico en español**

Con más de **70 000 términos**

Una obra de carácter integrador,
**que acoge la diversidad del
español médico**

Una herramienta eficaz
al servicio de los profesionales
sanitarios y de la sociedad



www.dptm.es



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

